U N I V E R S I T E D E R E I M S

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

ANNEE 1970 N° 18

T H E S E

D E

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Mademoiselle Christiane POURNY

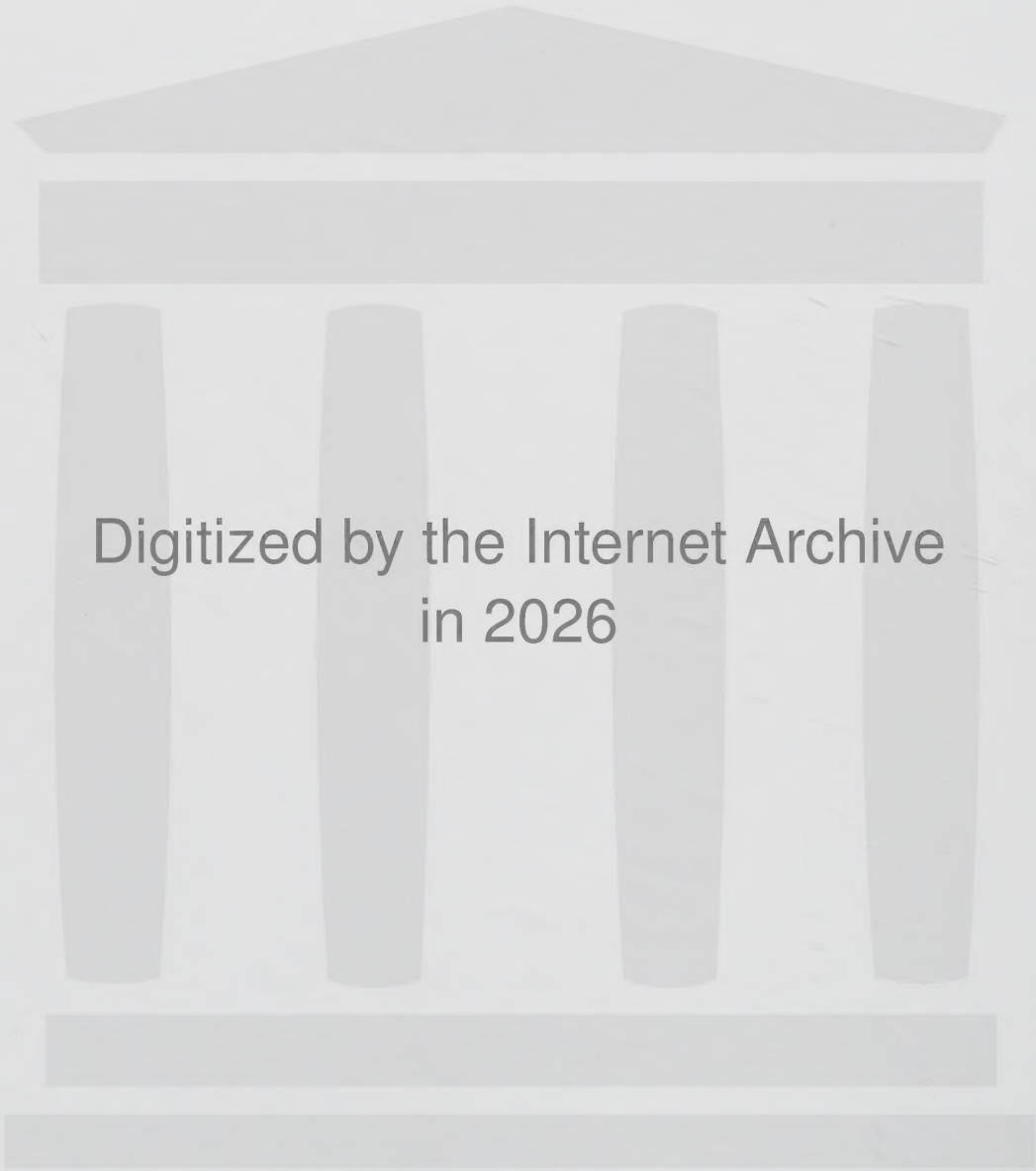
Née le 6 Janvier 1947 à Reims

Présentée et soutenue publiquement le 12 OCT. 1970 19..

TRAITEMENT DE CANCERS PAR LA MITOMYCINE C

(expérience personnelle)

PRESIDENT : M. Louis VILDE, Professeur


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542728_0024

U N I V E R S I T E D E R E I M S

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

ANNEE 1970 N° 18

T H E S E

D E

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Mademoiselle Christiane POURNY

Née le 6 Janvier 1947 à Reims

Présentée et soutenue publiquement le 7 OCT. 1970

TRAITEMENT DE CANCERS PAR LA MITOMYCINE C

(expérience personnelle)

PRESIDENT : M. Louis VILDE, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Directeur honoraire de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de Reims.....M. R. FRANQUET

Doyen honoraire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Reims.....M. L. VILDE

Professeurs honraires.....MM. A. JACQUINET, M. LEULIER, R. LEFEVRE

DOYEN : M. H. EZES

ASSESSEUR : M. J. LE MEN

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.

M. AUROUSSEAU.....	Pharmacodynamie
J. BASTIEN.....	Clinique Chirurgicale
J. BOREL.....	Biochimie médicale
G. DROPSY.....	Bactério-Parasito-Virologie
J.M. DUBOIS DE MONTREYNAUD.....	Pathologie expérimentale
H. EZES.....	Clinique obstétricale
M. FANDRE.....	Clinique de pédiatrie et de puériculture
J. GARDENT.....	Chimie organique
H. GEOFFROY.....	Pathologie médicale
J. LE MEN.....	Pharmacie chimique
J. LEVY.....	Pharmacie galénique
N.....	Pathologie chirurgicale
P. QUEREUX.....	Anatomie
M. QUIRIN.....	Matière médicale
J. VALEYRE.....	Biophysique médicale
L. VILDE.....	Clinique médicale
D. ZAGURY.....	Histologie-embryologie

PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM.

T. CAULET.....	Anatomie pathologique
R. NATAF.....	Ophtalmologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

G. BOFFA.....	BIOchimie médicale
H. CHOISY.....	Pharmacologie
R. DOURIS.....	Physique
J. DUCHENNE.....	Microbiologie
P. GAUGE.....	Physiologie
Y. GERARD.....	Chirurgie générale
G. PETIT-MAIRE.....	Hygiène, médecine préventive et médecine du travail
J. RISTELHUEBER.....	Thérapeutique

PROFESSEURS CHARGES DE COURS A TITRE PERMANENT

MM.

M. JACQUET	Anatomie pathologique
R. LARDENOIS	Pathologie chirurgicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

J.J. ADNET	Anatomie pathologique
A. BAJOLET	Cardiologie
J. BOY	Hématologie
A. CATTAN	Cancérologie
J. CLAUDE	Toxicologie
R. COFFIN	Pédiatrie
P. COUDOUX	Médecine générale
M. DUFOUR	Médecine générale
J. GOUGEON	Médecine générale
F. GUYOT	Neuro chirurgie
M. HARDEL	Cardiologie
G. LEDOUBLE	Chimie minérale
M. LEUTENEGGER	Médecine générale
J. MORICE	Neuro psychiatrie
Mlle L. OLIVIER	Pharmacie galénique
S. PAROT	Physiologie
G. PASCALIS	Neuro-psychiatrie
F. PENNAFORTE	Pédiatrie
M. RANDOUX	Chimie biologique
Mlle J. RENDOING	Anesthésiologie
J. RIVES	Chirurgie générale
M. SEGAL	Electroradiologie

Secrétaire de la Faculté	M. R. DOHAIN
Bibliothécaire	Mme J. PITHOIS

Par délibération en date du 9 février 1968, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

A mon Père (1907 - 1965)

si regretté, qui m'a toujours encouragée
dans mes études, et à qui j'aurais tant
aimé remettre ce travail

A ma Mère

en remerciement de tout
ce que je lui dois

A mes Frères et à ma Belle soeur

en témoignage de mon amitié

A mes Amis

A Monsieur le Professeur L. VILDE

Professeur Titulaire de la chaire de Clinique Médicale
Doyen Honoraire de la Faculté Mixte de Médecine
et de Pharmacie de Reims
Chef de Service de Médecine Générale

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la Présidence de cette Thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de notre
profonde gratitude pour l'enseignement
si riche qu'il nous a prodigué
et de notre admiration pour ses qualités
humaines et sa haute valeur médicale.

A Monsieur le Professeur Agrégé A. CATTAN

Maitre de Conférence agrégé en Cancérologie
Directeur du centre Régional de Lutte contre le Cancer

En qui nous apprécions l'esprit de recherche, de persévérance et de rigueur. Qu'il soit assuré de notre vive reconnaissance pour l'aide qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail, pour ses conseils et son soutien dans la construction de notre avenir.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. RIVES

Maitre de Conférence agrégé en Chirurgie Générale
Chef de service de Chirurgie Générale

Qui nous a fait l'honneur de nous accepter dans son service et de nous permettre ainsi de découvrir le domaine chirurgical. Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur D. ZAGURY

Professeur Titulaire de la chaire d'Histologie-Embryologie
Chef de Laboratoire de Cytologie du Centre Régional
de Lutte contre le Cancer

Nous avons la joie et le privilège de nous compter parmi ses élèves, qu'il trouve ici le témoignage de notre remerciement pour son enseignement.

A Monsieur le Professeur TARDIVEAU
Directeur du Centre Anticancéreux de Nantes

A Monsieur le Docteur S. SEGAL

A Monsieur le Docteur B. KALIS

en remerciement de leur aide
pour la réalisation
de ce travail.

A nos maîtres

Médecins, chirurgiens, spécialistes
des Hôpitaux de Reims

A nos professeurs

de la Faculté Mixte de Médecine et
de Pharmacie de Reims

En témoignage de notre reconnaissance pour
l'enseignement qu'ils nous ont dispensé.

Aux Laboratoires Choay

qui ont permis la réalisation de ce travail en
mettant gracieusement à notre disposition
la mitomycine C +
qu'ils trouvent ici l'expression de notre remerciement

+ AMETYCINE

INTRODUCTION

Le traitement du cancer fait sans cesse de nouveaux progrès. A côté de la chirurgie et de la radiothérapie, une autre méthode est apparue : la chimiothérapie.

L'effet bénéfique de certaines substances telles que la podophylline (Eisenmann, 1860) ou le di-éthylène imine (Erlich, 1898) avaient déjà été remarqué mais en fait la chimiothérapie est une disciple récente car ce n'est que vers 1940 qu'elle naquit réellement.

C'est en 1939 que Bucher révéla l'effet antimitotique de la colchicine. En 1940, Waksman et Woodruff découvrirent l'actinomycine.

Pendant la guerre, la chimiothérapie prit un essor considérable grâce à la mise au point de la synthèse organique. L'effet leucopénient du gaz moutarde fut constaté en 1947 par Alexander après l'étude d'observations recueillies à la suite du sabordage effectué en 1943 d'un bateau porteur de cent tonnes de gaz moutarde.

Puis en 1946, ce fut Haddow et Sexton qui mentionnèrent l'effet inhibiteur de l'uréthane sur les tumeurs expérimentables. En 1948, Faber et coll. obtinrent les premières rémissions de leucémie aigüe par l'aminoptérine.

En 1955, Beer mit en évidence l'effet leucopénient des alcaloïdes de la pervenche et attira beaucoup l'attention sur l'intérêt de substances extraites des plantes.

Parmi les nombreuses séries de composés, l'une, celle des substances extraites des microorganismes qui comptait déjà l'azasérine, les actinomycines, la rufochromycine, méritait d'être retenue. C'est un corps de cette série, extrait en 1955 d'un actinomycète qui fait l'objet de notre étude : la MITOMYCINE C.

CHAPITRE I

LA MITOMYCINE C :

PROPRIETES

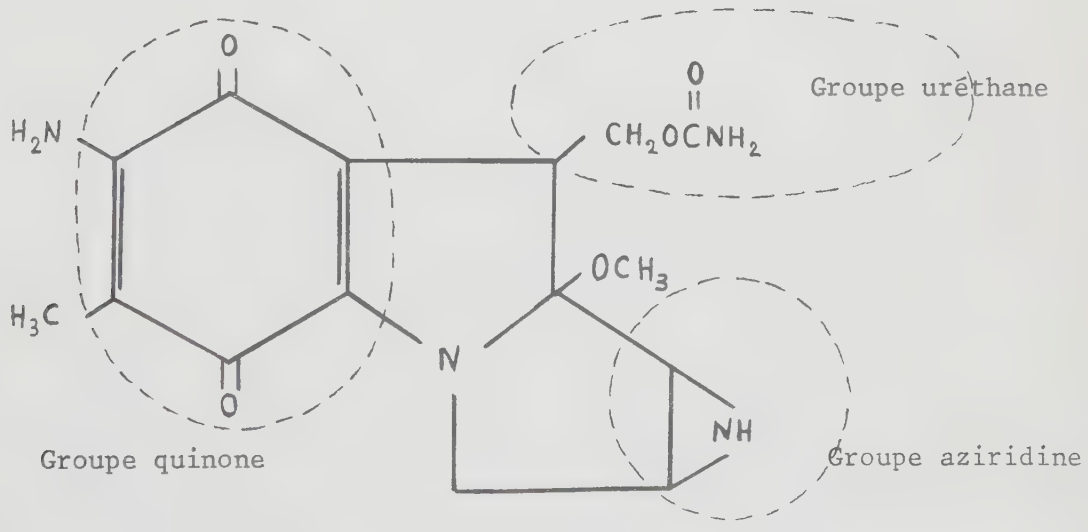
MODE D'ACTION

EXPERIMENTATION ANIMALE

METABOLISME

La Mitomycine C est un antibiotique qui a été extrait en 1955 de l'actinomycète Streptomycès caespitosus par Hata et Coll. au Japon à l'Institut de Recherche de Kitasato (12).

En 1956, trois mitomycines furent isolées par Wakaki et Coll. du Laboratoire de Recherche de Kyowa Hakko Kogyo (35) les Mitomycines A et B qui n'ont pas d'activité anticancéreuse et la Mitomycine C dont la formule chimique permettait dès sa découverte de suspecter des activités antimitotiques. En effet, les groupes uréthane et quinone sont connus comme antimitotiques ainsi que le groupe aziridine mais à un degrè moindre.



La Mitomycine C est un 7-amino, 9 a-méthoxymitosane (le mitosane étant un 1, 1a, 2, 8, 8a, 8b -hexahydro- 8- (hydroxy-méthyl)-6, 8a-diméthoxy - 5 méthylazirino (2', 3' - 3, 4) pyrrolo (1, 2, -a) indole 4, 7-dione carbamate)

La Mitomycine C est obtenue sous forme d'un cristal violet.

PROPRIETES

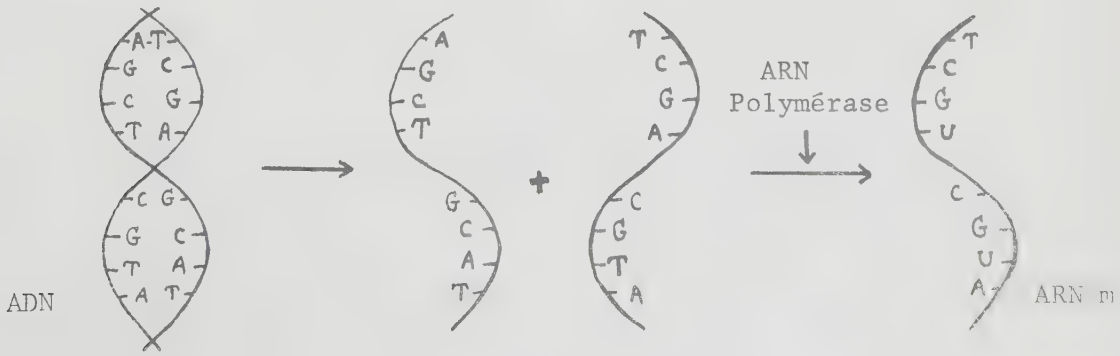
C'est un composé de poids moléculaire 1120 très stable à la chaleur, soluble dans les solvants organiques, présentant une seule bande d'absorption dans l'ultra-violet. Son spectre antibiotique est large. Il est particulièrement actif sur Escherichia Coli, mais également sur de nombreux germes gram + et gram - ainsi que sur certains virus.

MODE D'ACTION

Les travaux de Reich et Coll. en 1961 (26) ont mis en évidence que la Mitomycine C agit sur l'ADN en le dépolymérisant et en inhibant sa replication. La dépolymérisation serait due à l'activation par l'antibiotique d'exonucléases intracellulaires.

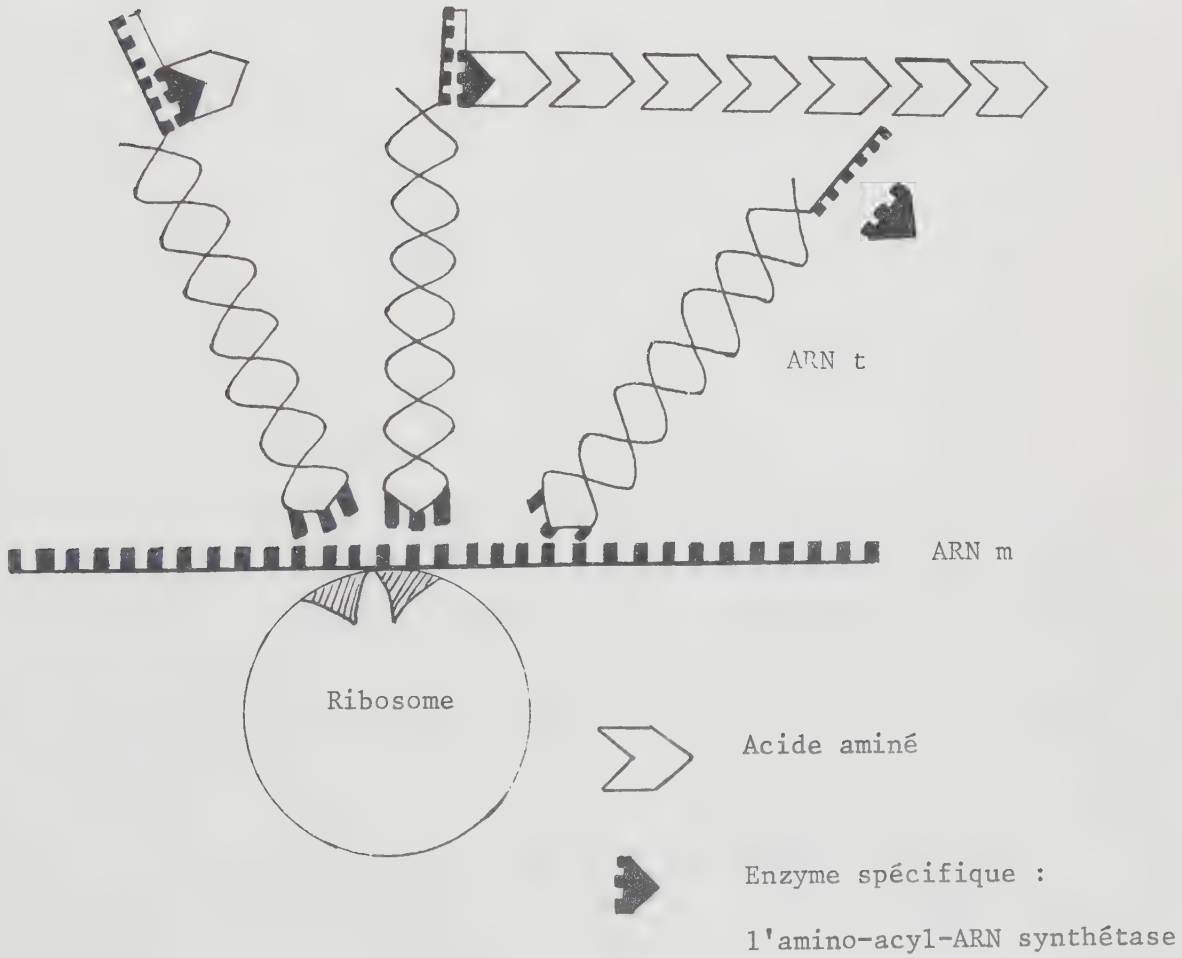
La Mitomycine C inhibe également la synthèse de l'ARN et la synthès protéique.

Les modes d'action proposés ne sont encore que des hypothèses : La Mitomycine C pourrait inhiber la synthèse de l'ARN en agissant sur la synthèse de l'ARN polymérase,



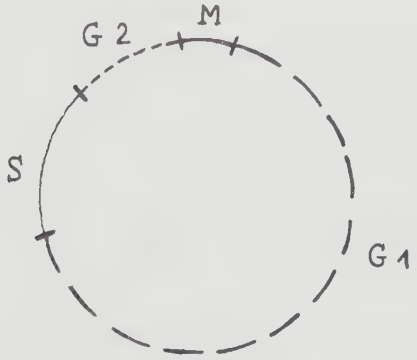
ou bien par distorsion de la chaine.

Les derniers travaux de Stutinsky (31) sur des systèmes placentaires en utilisant l'incorporation de la Phénylalanine en présence de poly U semblerait montrer que la Mitomycine C inhibe la synthèse protéique par action au niveau de l'ARN messager soit lors de son attachement avec le ribosome, soit lors de sa lecture. Les ARN de transfert ne seraient par contre pratiquement pas touchés par la drogue.



Si l'on représente le cycle cellulaire, La Mitomycine C intervient au niveau des quatre phases :

- G 1 : interphase prémitotique : phase de synthèse d'ARN
- S : phase de synthèse d'ADN
- G 2 : interphase post-mitotique ; synthèse d'ARN et de protéines
- Phase de mitose



La Mitomycine C agit-elle sur les cellules "au repos" c'est à dire en phase G O ? On est autorisé à le penser puisque lorsqu'on poursuit les traitements, on observe un appauvrissement progressif de la moelle. Nous reviendrons plus loin sur cette question pleine d'intérêt et de conséquences quant aux modalités d'administration.

EXPERIMENTATION ANIMALE DE LA MITOMYCINE C

Toxicité aigue

En 1960 Philips (25) en travaillant sur des rats, des chats, des chiens et des singes, démontra que la dose léthale 50 de la Mitomycine C injectée par voie parentérale varie pour toutes ces espèces entre 1 à 2,5 mg/kg.

En 1966, Soulhairac reprit l'étude de la toxicité de la Mitomycine C sur des lapins mâles recevant le produit en une seule injection intraveineuse et des rats mâles et femelles recevant le produit en une seule injection intrapéritonéale. La dose léthale 50 était calculée selon la méthode graphique de J.T. Litchfield et F. Wilcoxon.

Dans ces conditions, la dose léthale 50 était de 3,05 mg/kg à 4,30 mg/Kg. Par l'étude de ces résultats, il démontra que la dose léthale 50 de la Mitomycine C n'est fonction ni de l'espèce animale, ce que Philips avait déjà noté, ni du sexe, ni de la voie d'administration.

Toxicité chronique

Cahn (3) montra que chez des lapins et des rats mâles et femelles, ayant reçu la Mitomycine C à doses modérées (0,3 à 0,6 mg/kg par semaine) par voie intra-veineuse ou intra-péritonéale, l'état général et le comportement ne sont pratiquement pas modifiés, il n'existe qu'une très faible variation de la formule sanguine dans

le sens d'une leucopénie et aucune autre perturbation biologique.

Après administration de doses fortes (1,5 mg/kg par semaine), on constate un amaigrissement, une baisse de l'activité, une anémie toujours plus marquée chez le mâle, des perturbations biochimiques, à savoir une augmentation de l'urémie et une baisse de la glycémie.

L'examen des viscères des animaux traités même à doses modérées, montre de profondes modifications.

Macroscopiquement, on voit une augmentation de volume des surrénales, une fonte du thymus, une diminution très importante du volume testiculaire.

Microscopiquement, le foie est le siège de lésions d'hydropie cellulaire, de régression du tissu collagène mais il n'existe pas de lésion de stéatose.

Le rein est porteur de lésions de néphrite et d'hyperplasie tubulaire. On retrouve en outre une accumulation de substances entre la capsule de Bowman et le peloton vasculaire. Ces lésions sont d'ailleurs lentement réversibles, sauf si les doses de Mitomycine C reçues ont été fortes.

Les organes génitaux sont aussi le siège de modifications réversibles (diminution du nombre de follicules de Graaf et atrésie du corps jaune chez la femelle ; disparition des éléments de la lignée spermatique chez le mâle).

L'importance des lésions est proportionnelle à la dose injectée.

Les poumons, le coeur, l'estomac et le pancréas ne sont pas touchés ; au niveau de la rate il semble exister une chasse splénique.

Il n'existe pas de différence significative entre les deux sexes.

Résultats sur les tumeurs animales

En 1959, Sugiura (32) à Sloan Kettering étudia l'action de la Mitomycine C sur un large spectre de tumeurs chez des souris, rats, et hamsters. Il obtint d'excellents résultats sur de nombreuses tumeurs par injection intra-péritonéale de 1 à 2 mg/kg par jour, en particulier, sur la tumeur ascitique d'Erlich, sur le carcinome 1025, sur le sarcome ostéogénique Ridgway et Wagner.

A la dose de 1,2 mg/kg/jour, la Mitomycine C amena une rémission complète chez des souris porteuses d'une leucémie à virus Friend, mais elle fut inactive sur la leucémie 4846.

Sugiura compara ensuite l'action de l'Actinomycine D sur les mêmes tuemurs et il conclua à une plus grande efficacité de la Mitomycine C.

Rudali (27) étudia également l'action de la Mitomycine C sur l'évolution de divers types de tumeurs et sur des leucémies, les conclusions de ses travaux furent les suivantes :

Le produit fut inactif sur les leucémies spontanées des souris AK, un peu plus actif sur les leucémies greffées de souris AK, mais de façon non significative.

Il n'eut aucun pouvoir inhibiteur sur un fibrosarcome greffé de souris. Par contre, toutes les tumeurs épithéliales de souris réagirent favorablement : adénocarcinome greffé des bronches, adénocarcinome mammaire de souris greffé ou spontané, épithélioma de la peau.

Dans tous les cas, les injections furent intrapéritonéales. Le résultat fut d'autant meilleur que la Mitomycine C a été injectée plus tôt après la greffe ou l'apparition de la tumeur.

Sokoloff (29, 30) compara les résultats obtenus par l'administration intermittente de 0,04 mg à 0,05 mg tous les 3 à 5 jours et l'administration de 0,04 mg à 0,05 mg par jour pendant 7 jours consécutifs, ceci sur des souris porteuse de tumeurs d'Erlich. Les meilleurs résultats et la toxicité la plus faible sont incontestablement obtenus par l'administration intermittente, le pourcentage de décès dus à la tumeur étant de 0 à 20 % contre 0 à 90 % dans l'autre cas.

METABOLISME DANS L'ORGANISME

(Suzuki (33), Moore (24))

La Mitomycine C peut être injectée par voie intraveineuse, intraartérielle, intrapleurale ou intra péritonéale mais jamais par voie sous cutanée ou intramusculaire.

Après une injection intra-veineuse de Mitomycine C, le taux de concentration dans le plasma s'élève rapidement puis diminue très vite. Plus la dose injectée est faible, plus la disparition dans le plasma est rapide.

La Mitomycine C est ensuite répartie dans les tissus, en particulier dans le rein, le coeur, le muscle, l'estomac, le poumon, le testicule, l'oeil, pratiquement pas dans la rate et le cerveau.

Elle se localiserait de préférence dans les tissus tumoraux (Hata).

La Mitomycine C est inactivée au niveau du foie, vraisemblablement par un processus enzymatique. Elle est excrétée dans les urines ainsi qu'au niveau de la moitié supérieure de l'intestin grêle et dans la bile.

La Mitomycine C serait inactivée en présence de vitamine C et également d'hyposulfite de sodium (Suzuki, 33).

CHAPITRE II

TRAITEMENT DE DIVERS CANCERS PAR LA MITOMYCINE C : EXPERIENCE PERSONNELLE

A - RESULTATS

B - TOXICITE

TRAITEMENTS DE DIVERS CANCERS PAR LA MITOMYCINE C : EXPERIENCE PERSONNELLE

Les premiers essais chez l'homme furent menés au Japon par Shihara et Collaborateurs en 1957.

Depuis cette date, de nombreux auteurs, tant aux U.S.A qu'en Europe et au Japon, ont essayé de traiter un spectre très large de cancers : tumeurs solides ou autres par la Mitomycine C.

L'essai dont nous allons rapporter les résultats comporte 37 observations provenant du Centre René Gauducheau de Nantes et 54 observations personnelles relevées au C.R.L.C de Reims, soit 91 cures chez 88 malades ; en effet 3 malades reçurent 2 cures respectivement à 2, 7 et 10 mois d'intervalle.

Malades traités (Tableau 1)

Les 88 malades traités se répartissaient comme suit : 29 femmes et 59 hommes âgés de 18 à 86 ans, l'âge médian étant de 61 ans.

Les localisations tumorales primitives étaient les suivantes :

33 étaient porteurs d'une lésion cancéreuse siègeant dans la sphère O.R.L (4 cancers de la partie mobile de la langue, 8 cancers de la base de la langue, et le l'hypopharynx, 3 cancers du plancher de la bouche, 2 cancers du voile du palais, 4 cancers de l'amygdale dont 1 cancer atteignant tout l'oropharynx, 7 cancers du

larynx, 1 cancer de la région maxillo-éthmoïdo-nasale, 2 adénopathies "primitives" du cou, enfin un malade présentait un cancer de l'épiglotte associé à un cancer bronchique primitif, et un autre malade présentait un cancer de l'amygdale associé à un cancer de l'oesophage).

2 malades étaient porteurs d'un cancer de la trachée

10 malades d'un cancer bronchique

5 de cancers de l'oesophage parmi lesquels un malade reçut 2 cures à 10 mois d'intervalle.

2 de cancers de l'estomac

1 de cancer du côlon (ce malade a subi 2 cures à 2 mois d'intervalle)

4 de cancers du rectum

1 de cancer du canal anal

1 de cancer des voies biliaires (cette malade a également subi 2 cures à 9 mois d'intervalle)

2 de cancer du pancréas

11 de cancer de l'ovaire

1 de cancer du col utérin

6 de cancer du sein

1 de cancer de la vessie

1 de cancer du pavillon de l'oreille

1 d'un ostéo-sarcome du tibia

1 d'un synoviosarcome de l'épaule

Enfin 2 malades avaient un syndrome médiastinal avec images pulmonaires dont l'origine n'a pas été retrouvée, 2 malades, une carcinose péritonéale d'origine inconnue et 1 malade, une masse pelvienne également d'origine indéterminée.

Quant à l'histologie, 81 cancers étaient des épithéliomas dont 49 épithéliomas malpighiens, 29 épithéliomas glandulaires, 1 paramalpighien, 2 anaplasiques, 1 fois il s'agissait d'un ostéosarcome, 1 fois d'un réticulosarcome, 1 fois d'un synoviosarcome, enfin 4 fois l'histologie ne put être confirmée avec précision.

Tous ces malades étaient, au début de leur traitement par la Mitomycine C, porteurs de cancers très évolués ; 48 sur les 88 patients étaient déjà porteurs de métastases.

Modalités d'administration (Tableau II)

Sur les 91 traitements,

80 fois, les malades ont reçu la Mitomycine C uniquement par voie IV (le produit étant injecté lentement dans la tubulure d'une perfusion de 250 cc de sérum isotonique)

Le rythme des injections a été variable :

19 fois, 2 injections par semaine de 6 à 10 mg par injection

19 fois, une injection de 10 mg par semaine

9 fois, une injection de 20 mg par semaine

9 fois, une injection de 6 mg par jour, par séries de 5 jours espacées de 10 à 21 jours

20 fois, une injection de 4 mg par jour par séries de 5 jours espacées de 10 à 21 jours

3 fois, une injection de 50 mg tous les 15 jours suivies d'une injection d'hyposulfite de soude toutes les 6 heures pendant 48 heures

1 fois, une injection de 20 mg tous les 15 jours, puis tous les mois

3 fois, le traitement n'a été fait que par voie inter-pleurale, 2 à 20 mg par injection une fois par semaine

5 fois, la Mitomycine C a été injectée d'une part par voie intraveineuse 4 ou 6 mg par jour par séries de 5 jours ou 10 mg par semaine, d'autre part par voie intrapéritonéale 2 ou 4 mg par injection.

1 fois, il fut injecté simultanément 4 mg par semaine par voie intrapleurale et 10 mg par semaine par voie intra veineuse

1 fois, la voie intrapleurale (20 mg tous les 15 jours) a été associée à la voie intraveineuse (50 mg tous les 15 jours + hyposulfite de soude)

enfin lors d'une cure, les injections furent d'abord intra-artérielles 4 mg tous les jours suivies d'une injection intraveineuse tous les 2 jours de 2 ou 4 mg par injection.

La dose par injection varia donc de 2 à 50 mg. La dose totale varia de 8 mg à 174 mg avec une médiane de 60 mg.

La durée du traitement varia de 5 jours à 155 jours avec une médiane de 28 jours.

Le traitement fut arrêté, soit à cause de son inefficacité, soit 37 fois en raison de la toxicité hématologique.

Critères d'efficacité

Il s'agissait dans tous les cas de tumeurs solides.

Nous avons recherché dans la majorité des cas des critères objectifs pour apprécier les résultats : mensuration de la tumeur primitive ou mensuration des métastases (nodules de perméation, images pulmonaires radiologiques) ou encore mesure indirecte : par exemple le périmètre abdominal en cas d'ascite.

Enfin dans le cas où il existait pas d'amélioration objective, nous avons noté s'il existait une amélioration subjective (meilleur état général, reprise de l'appétit, reprise de poids, diminution de l'asthénie ou encore atténuation ou disparition des douleurs).

Ainsi, nous classsons les résultats en quatre groupes :

Régression objective supérieure à 50 %

On entend par régression objective supérieure à 50 %, le cas dans lequel la surface de la tumeur, s'il s'agit d'une tumeur superficielle ou d'une ulcération, ou bien son volume, s'il s'agit d'une tumeur ovalaire ou arrondie, a diminué de plus de la moitié de sa valeur. Pour faire ce calcul, on admet comme diamètre moyen de la tumeur, la moyenne des deux diamètres perpendiculaires mesurés avec précision sur le malade ou sur des documents radiologiques.

Régression objective inférieure à 50 %

Amélioration subjective ou échec partiel (rentrent dans cette catégorie les malades chez qui une localisation tumorale a diminué alors qu'une autre localisation a augmenté).

Echec total (absence d'amélioration ou aggravation).

A - Résultats (Tableau I)

Les résultats globaux furent les suivants :

Sur les 91 cures, nous avons observé

20 régressions objectives

12 fois supérieures à 50 %

8 fois inférieures à 50 %

10 améliorations subjectives ou échecs non totaux (soit 4 améliorations seulement subjectives et 6 échecs non totaux, selon la définition donnée ci-dessus).

61 échecs totaux.

Sur les 20 régressions objectives, 14 commençaient déjà à se manifester dès la fin de la deuxième semaine du traitement soit après injection de 20 à 40 mg de Mitomycine C.

Quant à l'amélioration subjective, en général, elle était notable très rapidement après les premières injections.

1° En fonction de la localisation

Les meilleurs résultats ont été observés dans le cancer de l'ovaire où sur 11 malades traitées, 5 régressions objectives supérieures à 50 % ont été obtenues ; dans les cancers de la sphère ORL, sur 33 malades, 6 régressions objectives (3 fois supérieures à 50 %, 3 fois inférieures à 50 %) ont été notées.

En revanche, dans le cancer de la trachée et des bronches, nous n'avons observé qu'une seule régression objective sur 12 malades traitée ; dans le cancer du sein, une seule régression sur les 6 patientes qui présentaient toutes une dissémination métastatique importante avant le début du traitement.

Quant aux autres localisations, le petit nombre des malades ne permet pas de conclure ; on peut toutefois noter un très bon résultat dans un cancer des voies biliaires, un cancer oesophagien et un cancer colique.

2° En fonction de l'histologie

Les régressions ont été observées,
9 fois dans le cas d'épithélioma malpighien (sur 49 cas traités) et 8 fois dans le cas d'épithélioma glandulaire (sur 29 cas traités) ; les 3 autres régressions sont survenues chez des malades dont l'histologie de la tumeur n'était pas connue.

3° En fonction de la dose totale de Mitomycine C (Tableau III) administrée par voie générale c'est-à-dire intraveineuse, (on élimine les 3 malades qui n'ont été traités que par voie intra-pleurale et le malade porteur d'un cancer du pavillon de l'oreille qui a reçu d'abord des injections intra-artérielles puis intra-veineuses avec un résultat très satisfaisant).

Pour une dose totale injectée inférieure à 50 mg, 5 régressions ont été obtenues sur les 31 cures faites, soit 16 %.

Pour une dose comprise entre 50 et 80 mg, 9 régressions sur 42 cures, soit 21 %.

Pour une dose supérieure à 80 mg, 5 régressions sur 14 cures soit 35 %.

Si la différence entre les deux premiers groupes n'est pas significative, par contre, la différence des résultats obtenus par injection d'une dose supérieure à 80 mg et ceux obtenus par injection de 50 à 80 mg a une valeur significative confirmée par l'analyse statistique.

Ceci tend à prouver que plus on peut injecter une dose élevée, plus on a de chance de voir régresser la tumeur. Mais nous verrons plus loin que la Mitomycine C est un produit toxique et que sa toxicité est également fonction de la dose totale administrée.

Cette relation n'est pas obligatoire mais fréquente.

4° Enfonction du mode d'administration (tableau II)

Des résultats sensiblement identiques semblent obtenus par deux injections hebdomadaires de 6 à 10 mg de Mitomycine C ou par des injections de 4 mg par jour par séries de 5 jours espacées de 10 à 21 jours ou encore par une injection hebdomadaire de 20 mg.

Par contre, les résultats semblent moins bons dans les traitements comportant une seule injection de 10 mg de Mitomycine C par semaine ; mais là encore l'analyse statistique n'est pas significative.

Il est à noter que sur les 5 malades traités simultanément par voie générale et intrapéritonéale, 3 régressions ont été obtenues.

Il n'a pas été fait de tirage au soit pour choisir le mode d'administration du produit. Le choix s'est fait suivant la période à laquelle le malade s'est présenté dans le service.

En outre, il est à noter que les traitements comportant une ou à la rigueur deux injections par semaine sont réalisables en ambulatoire, alors que les séries de 5 jours avec une injection quotidienne nécessitent dans la plupart des cas une hospitalisation minimale de 5 jours tous les 10 jours.

B - Toxicité de la Mitomycine C (Tableau IV)

Un chapitre spécial doit être réservé à l'étude de la toxicité de la Mitomycine C car comme toutes les drogues anticancéreuses, ce produit n'en est pas dépourvu.

Outre la toxicité hématologique que nous reverrons dans quelques lignes, les signes que nous avons rencontrés au cours du traitement sont :

Une altération de l'état général avec amaigrissement. Ceci a été noté chez 24 malades ; 13 fois l'amaigrissement a dépassé 5 kg et a pu atteindre 8 à 10 kg durant la cure. En général, après l'arrêt du traitement, la reprise de l'appétit a été rapide, ainsi que la reprise de poids.

7 fois, un clocher fébrile au décours d'une injection.

Quant aux autres manifestations présentées par les patients, elles ont été :

4 fois, des troubles digestifs (nausées, vomissements,diarrhées)

3 fois, des signes cutanés, prurit simple ou érythème urticarien ou éruption toxidermique généralisée.

1 fois, une hypertension artérielle transitoire

Certains autres signes peuvent avoir été dus au traitement, mais nous n'en avons aucune certitude :

un pneumothorax 5 jours après une injection intra-pleurale

une hémoptysie

une fistule oesotrachéale

l'apparition d'une fistule jéjuno-transverse avec lachage d'une suture.

la survenue d'hémorragies abondantes après nécrose d'un ganglion cervical tumoral

également une hémorragie importante au niveau d'une lésion tumorale du plancher de la bouche

l'ulcération d'un épithélioma de la base de la langue

2 escarres au pli du coude par injection périveineuse.

En effet, on peut penser que la Mitomycine C est responsable de ces accidents, car ce produit entraine une nécrose tumorale. Il est fort probable que le pneumothorax apparu chez une malade porteuse d'un cancer du sein avec métastases pulmonaires, après une

injection intra-pleurale est dû à la nécrose d'un nodule néoplasique ayant permis alors le passage d'air dans la plèvre. Le même mécanisme est vraisemblable chez le malade porteur d'un cancer de la trachée qui sous traitement a constitué une fistule oeso-trachéale, de même pour la survenue des hémorragies locales au niveau de tumeurs de la sphère oto-rhino- laryngologique ou d'un ganglion cervical métastatique.

Toxicité hématologique

52 malades ont présenté au cours ou au décours du traitement des signes de toxicité hématologique touchant une ou plusieurs lignées.

Elle a consisté :

8 fois, en une anémie, 2 fois très marquée (inférieure à 7 g d'hémoglobine), 6 fois notable (inférieure ou égale à 8,50 g d'hémoglobine).

42 fois, en une leucopénie portant presque exclusivement sur les polynucléaires, 15 fois très marquée inférieure à 1000 PN, 27 fois notable inférieure à 2000 PN.

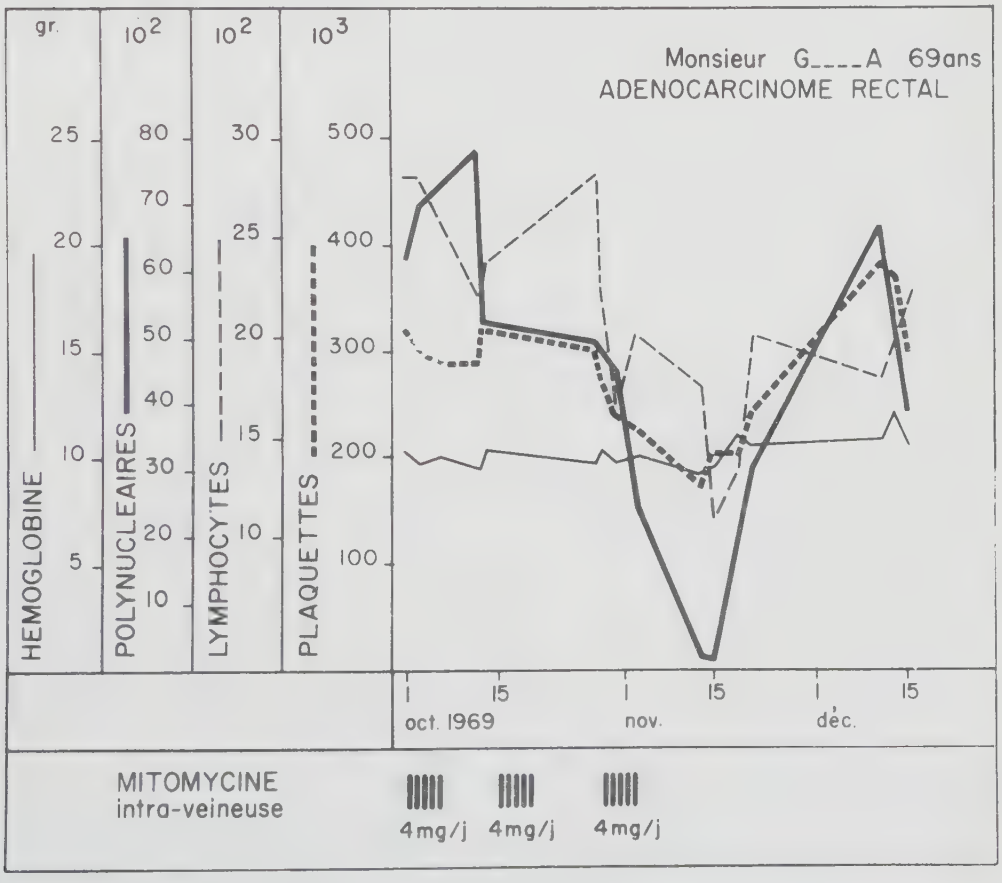
30 fois, en une thrombopénie, 13 fois très marquée inférieure à 50 000 plaquettes, 17 fois notable inférieure à 100 000 plaquettes.

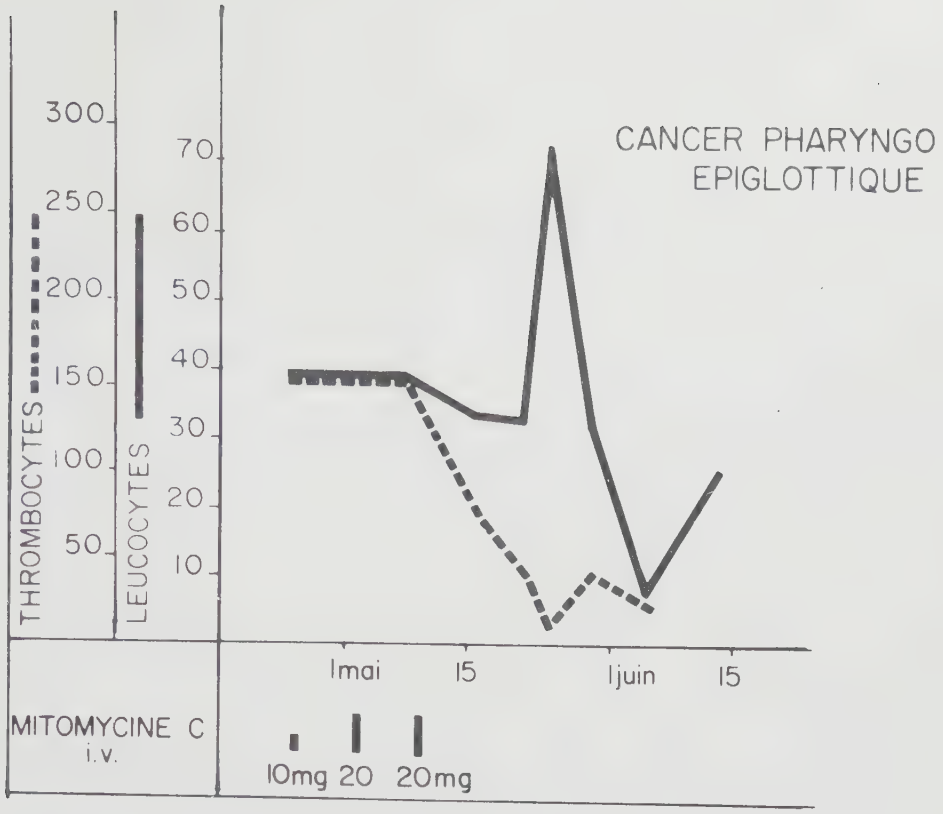
Ces signes hématologiques peuvent apparaître très tôt au cours du traitement, après 10 à 20 mg de Mitomycine C, soit beaucoup plus tard, après 70 à 80 mg ou encore de façon retardée 7 à 10 jours après la dernière injection.

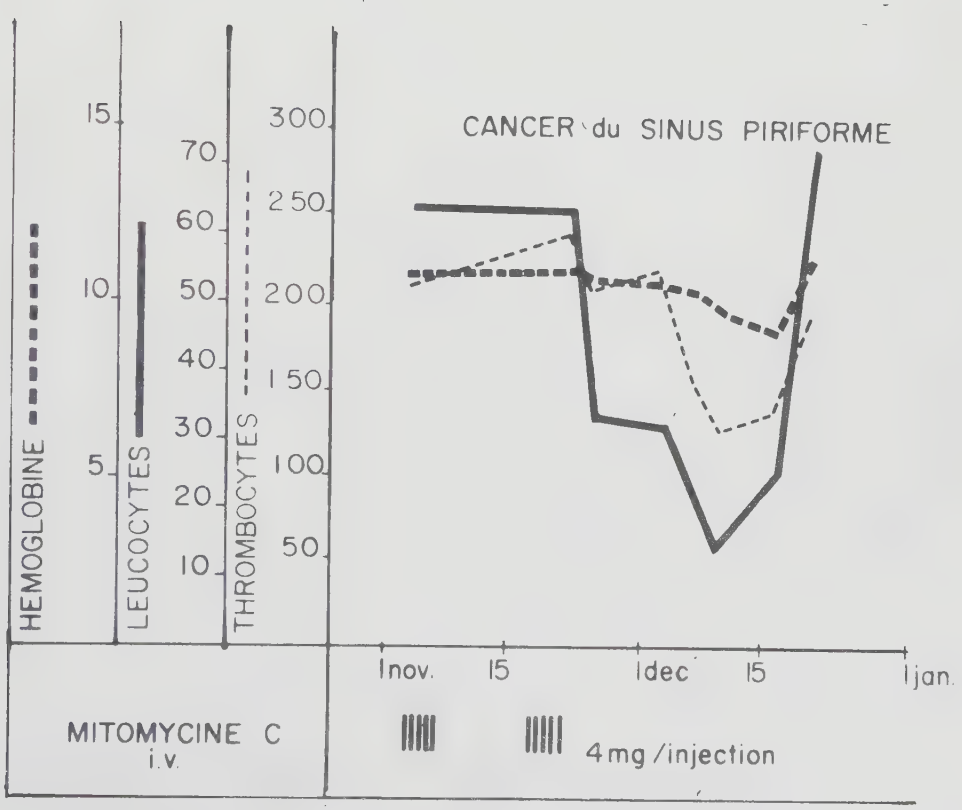
La réparation de l'anémie et de la leucopénie se fait en moyenne en 10 à 21 jours. Par contre, la thrombopénie persiste très longtemps.

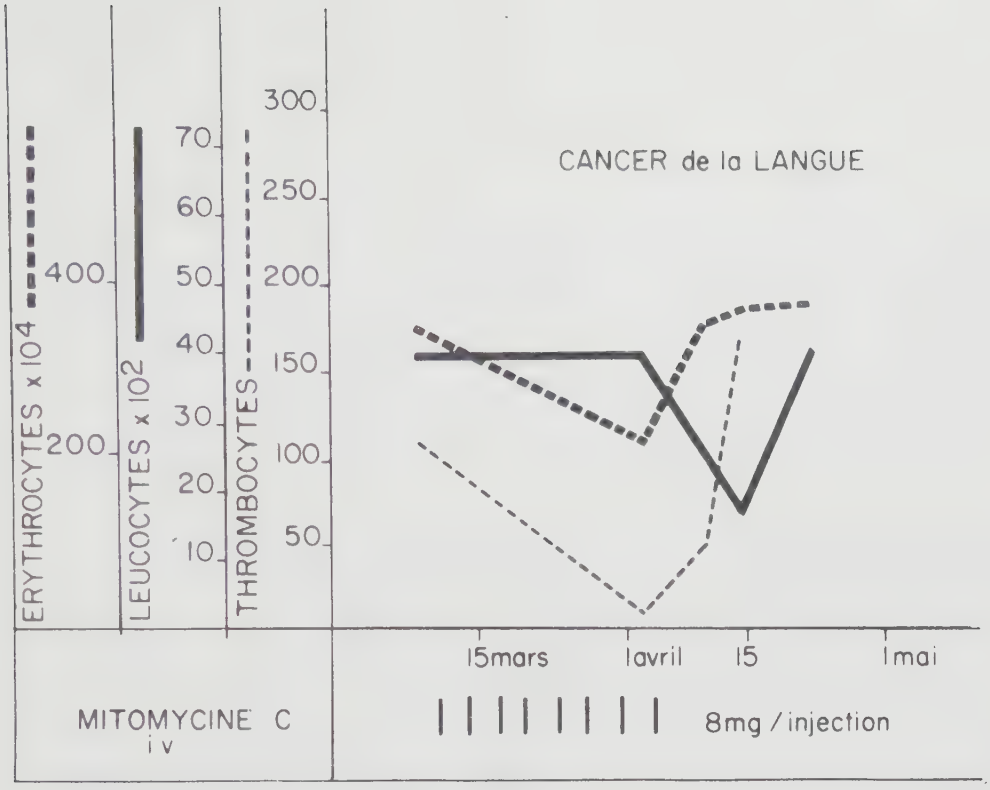
Comme critère pour effectuer l'injection, nous vérifions que le chiffre des polynucléaires soit identique à celui du début du traitement. Il arrive qu'en cours de traitement, après 20 ou 30 mg, une injection soit retardée en raison d'une leucopénie qui en général dans ce cas est de courte durée et ne gêne pas la poursuite ultérieure de la cure.

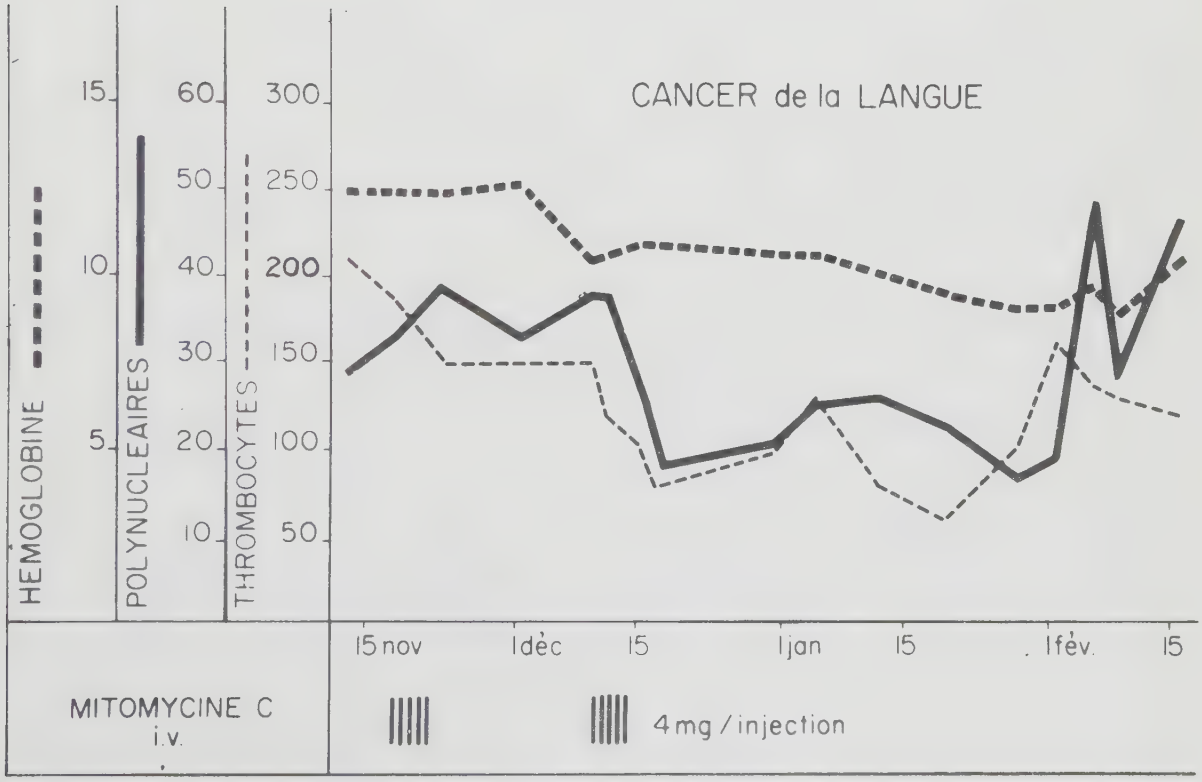
Voici quelques types de courbes des modifications hémato-logique observées sous administration de Mitomycine C




CANCER PHARYNGO
EPIGLOTTIQUE
THROMBOCYTES
LEUCOCYTES
300
250
200
150
100
50
70
60
50
40
30
20
10
1mai
15
1juin
15
MITOMYCINE C
i.v.
10mg 20 20mg


CANCER du SINUS PIRIFORME
HEMOGLOBINE
LEUCOCYTES
THROMBOCYTES
15
10
5
70
60
50
40
30
20
10
300
250
200
150
100
50
1nov.
15
1dec
15
1jan.
MITOMYCINE C
i.v.
4mg /injection


ERYTHROCYTES x 10⁴
LEUCOCYTES x 10²
THROMBOCYTES
400
200
70
60
50
40
30
20
10
300
250
200
150
100
50
CANCER de la LANGUE
15mars
1avril
15
1mai
MITOMYCINE C
i v
8mg / injection


HEMOGLOBINE
POLYNUCLEAIRES
THROMBOCYTES
15
10
5
60
50
40
30
20
10
300
250
200
150
100
50
CANCER de la LANGUE
15 nov
1déc
15
1jan
15
1fév.
15
MITOMYCINE C
i.v.
4 mg / injection

Il est à noter que chez deux malades sur les trois qui ont reçu deux cures de Mitomycine C à 2; 9 et 10 mois d'intervalle, la toxicité hématologique est apparue beaucoup plus rapidement lors du deuxième traitement ; le résultat obtenu lors de la deuxième cure a toujours été inférieur à celui obtenu à la première cure.

1° Toxicité hématologique et modalités d'administration (Tableau V)

(Nous ne tenons compte que de l'administration intraveineuse)

Il semble que le mode d'administration qui soit le mieux toléré sur le plan hématologique est l'injection hebdomadaire de 10 mg.

Par contre, l'injection de 20 mg par semaine en une ou les injections journalières de 4 mg par jour pendant 5 jours entraînent beaucoup plus d'aplasie.

Enfin, le petit nombre de malades qui ont reçu de l'hyposulfite de sodium après l'injection de Mitomycine C ne nous permet pas de conclure, mais il ne nous a pas semblé que l'hyposulfite de sodium atténuait la toxicité puisque deux patients sur les quatre traités ainsi, ont vu le nombre de leurs globules blancs descendre au-dessous de 1000 et celui des plaquettes au dessous de 50 000.

2° Toxicité hématologique et dose totale administrée (Tableau VI)

Dans toute cette étude, nous ne retiendrons que les traitements faits par voie intra-veineuse ou intra-veineuse associée à la voie intra-pleurale ou intra-péritonéale.

Pour une dose inférieure à 50 mg, 5 fois une toxicité hématologique très marquée, 10 fois notable a été notée sur les 31 traitements réalisés, soit dans 48 % des cas.

Pour une dose comprise entre 50 et 80 mg, 13 fois la toxicité fut très marquée, 16 fois notable sur les 42 cures, soit dans 69 % des cas.

Pour une dose supérieure à 80 mg, sur les 14 traitements, la toxicité est apparue dans 57 % des cas, 2 fois, elle fut très marquée, 6 fois notable.

L'analyse statistique de ces résultats montre qu'il n'existe pas de différence significative entre le nombre des patients ayant présenté des pertubations hématologiques en fonction de la dose totale administrée. ($X^2 = 0,23$)

3° Toxicité et efficacité (Tableau VII)

Pour une dose totale inférieure à 50 mg, on observe dans 80 % des cas une concordance entre l'existence d'une régression tumorale et l'apparition d'une toxicité hématologique.

Entre 50 et 80 mg, cette concordance existe dans 66 % des cas, et pour une dose supérieure à 80 mg, dans 80 % des cas.

Ceci montre que toxicité et efficacité ne sont pas obligatoirement liées mais sont fréquemment en relation.

4° Toxicité hématologique et traitements antérieurs (Tableaux VIII et IX)

On a supprimé de cette étude les patients qui ont reçu la Mitomycine C uniquement par voie intra-pleurale et ne sont retenues comme chimiothérapies antérieures que celles qui ont été réalisées par voie parentérale (on ne tient donc pas compte du Dégranol intra-pleural ou du Thiotépa et Endoxan injectés localement en per-opératoire chez une malade porteuse d'un cancer de l'ovaire).

Nous ne rapporterons pas ici les résultats qui figurent dans les tableaux, mais seulement les discussions qu'ils suggèrent.

Le pourcentage de toxicité hématologique est identique que le malade ait reçu antérieurement une irradiation sur la sphère O.R.L ou sur l'abdomen ou bien qu'il n'ait reçu aucun traitement, par contre la dose moyenne tolérée par les malades irradiées même plusieurs mois auparavant a été inférieure (48 mg contre 69 mg).

Tous les patients qui avaient reçu auparavant une chimiothérapie, ont présenté une toxicité hématologique dans le même pourcentage (50 %) que cette chimiothérapie ait été ou non toxique pour les cellules en Go, mais la dose moyenne tolérée a été inférieure (25 mg au lieu de 74 mg) si la chimiothérapie antérieure avait lésé les cellules en phase Go.

Lorsque cette chimiothérapie toxique pour les cellules en Go avait été précédée d'une irradiation, le pourcentage d'apparition des perturbations hématologiques est alors de 100 % et la dose moyenne tolérée est de 44 mg ce qui est très différent du cas où irradiation et chimiothérapie non toxique pour les cellules en Go avaient précédé le traitement par la Mitomycine C. En effet, le pourcentage de toxicité n'est plus que de 35 % et la dose moyenne est de 65 mg ce qui retrouve pratiquement les chiffres observés chez les patients n'ayant reçu aucun traitement antérieur ou seulement une chimiothérapie n'atteignant pas les cellules en Go.

Ces constatations nous amènent à penser qu'il n'est pas souhaitable d'utiliser la Mitomycine C si le patient a reçu

antérieurement une irradiation forte ou surtout une chimiothérapie toxique pour les cellules en Go même plusieurs mois auparavant ; car dans ces cas, la dose tolérée est très inférieure à la dose de 80 mg, dose à partir de laquelle l'efficacité est la plus grande comme nous l'avons vu précédemment.

En examinant les données précédentes, on voit que si lorsqu'on poursuit les injections de mitomycine C, la moelle continue progressivement à s'appauvrir. Plus on avance dans le traitement, plus le temps de récupération médullaire entre les injections ou séries d'injections s'allonge et si l'on dépasse une certaine dose totale qui oscille autour de 1 mg/kg, cette récupération n'est plus jamais totale (voir courbes). La leucopénie et la thrombopénie apparaissent plus rapidement lors d'une deuxième cure par la mitomycine C, même effectuée 10 mois plus tard, où après un premier traitement lésant les cellules en Go tel que le Thiotépa ou la Caryolysine, ou une irradiation.

Toutes ces constatations suggèrent soit que la mitomycine C lèse également les cellules dites "au repos", c'est-à dire en phase Go, ou bien que nos injections sont trop rapprochées et ne permettent pas entre elles une récupération totale.

Deux conséquences en découlent :
d'une part, quant à la prudence avec laquelle il faut manier ce produit car il peut entraîner des aplasies irréversibles, d'autre part, quant aux modalités d'administration ; en effet si le produit agit sur les cellules en Go, il est préférable d'utiliser une administration en cure courte afin de permettre la normalisation de la formule sanguine entre les cures et de prévenir une éventuelle toxicité retardée.
C'est pourquoi l'administration de 4 à 6 mg par jour, par séries de 5 jours espacées de 10 jours, a été proposée par Brûlé.

Les résultats obtenus par ce mode d'administration, que nous avons rapportés précédemment, ne sont pas significatifs mais notre étude porte sur trop peu de malades pour en tirer une conclusion.

Localisation	Nbre de cures			Résultats			
	H	F	Total	RO > 50%	RO < 50%	ENT	ET
Oropharynx, larynx	27	2	29	3	3	4	19
Amygdale + oesophage	1		1				1
Epiglotte + bronche	1		1				1
Adénopathies cervicales d'origine indéterminée	2		2				2
Trachée	2		2				2
Bronche	10		10		1	1	8
Oesophage	6		6	1		1	4
Estomac	1	1	2				2
Côlon	2		2	1			1
Rectum	1	3	4		1	1	2
Canal anal		1	1				1
Pancréas	2		2				2
Voies biliaires		2	2		2		
Ovaire		11	11	5		1	5
Col utérin		1	1				1
Sein		6	6		1		5
Vessie	1		1				1
Masse pelvienne origine X	1		1			1	
Carcinose péritonéale		2	2	1		1	1
Adénopathies médiastinales + images pulmonaires	1	1	2			1	1
Ostéosarcome du tibia	1		1				1
Synoviosarcome de l'épaule	1		1				1
Pavillon de l'oreille	1		1	1			
	61	30	91	12	8	10	61

Tableau I - Localisations et résultats

RO = régression objective
ENT = échec non total ou amélioration subjective
ET = échec total.

	Nombre malades	régression obj. 50%	régression obj. 50%	Am. subj ou échec NT	Echec total
inj. 2 f/semaine 6 à 10 mg/inj.	19	3	3	1	12
inj. 1 f/semaine 10 mg 20 mg	19 9	1	2 1	3 1	14 6
inj. 6 mg/j pdt 5 j. ts les 10 j à 21 j	9 malades 20 séries		1		8
inj. 4 mg/j pdt 5 j. ts les 10 j à 21 j	20 malades 58 séries	4	0	3	13
inj. IV + I. périt	5	2	1	1	1
inj intra-veineuse + inj intra-pleurale	1	1			
inj intra pleurale	3 (2 20 mg/inj				3
inj 1f/15 j (50 mg sans hyposulfite)	1				1
inj 1f/15 j (50 mg avec hyposulfite)	3				3
idem + intra pleurale	1			1	
inj. I.art.suivie d'inj. I.V	1	1			

Tableau II - Modalités d'administration et résultats

Dose totale en mg	Nombre de traitements	Résultats objectifs			ENT	ET
		>50%	<50%	%		
16 à 49	31 (1x / 2xx)	3 (1x)	2	16	3 (1xx)	23 (1xx)
50 à 80	42	4	5	21	5	28
84 à 174	14 (1x / 3xx)	4 (2xx)	1 (xx)	35	2 (1x)	7

Tableau III - Résultats en fonction de la dose totale administrée.

x Traitement I V + I.Pleural

XX Traitement I V + intra péritonéal.

TOXICITE	Très marquée	Notable	Total
Clochers fébriles au décours d'une injection 38° à 38°5			7
Altération état général amaigrissement ⟩ 5kg	13	11	24
Toxicité hématologique :			52
anémie	2	6	8
leucopénie (neutropénie)	15	27	42
thrombocytopénie	13	17	30
Autres signes de toxicité			17
1 HTA transitoire			
1 pneumothorax			
1 nécrose tumorale + fistule jéjuno-transverse et lachage suture			
2 " " + hémorragies profuses			
1 " " + ulcération			
1 hémoptysie			
4 troubles digestifs-nausées			
3 signes cutanés éruption toxidermique érythème - urticaire			
2 escarres par injection para-veineuse			

Tableau IV : Nombre de patients ayant présenté des signes de toxicité.

	Nbre patients	Toxicité très marquée	Toxicité notable	Toxicité nulle
2fois/semaine 6 à 10 mg	19	8	5	6
1 fois/semaine				
10 mg	19	1	7	11
20 mg	9	4	3	2
10 mg + I.pleurale ou intra périt.	2			2
séries de 5 j				
6 mg/j	9	1	3	5
4 mg/j	20	3	11	6
4 ou 6 mg.j + I.péritonéale	4	1	3	
1 fois/15 j				
ss hyposulfite de sodium	1			1
avec "	3	2		1
avec " +I.pleurale	1			1
I art + I.V.	1			1
intra pleurale seul[t]	3			3

Tableau V - Toxicité hématologique en fonction du mode d'administration

Dose totale	Nombre de traitements	Toxicité hématologique			Nulle
		Très marquée	Notable	%	
16 à 49	31	5	10	48	17
50 à 80	42	13	16	69	13
84 à 174	14	2	6	57	6

Tableau VI - Toxicité hématologique en fonction de la dose totale administrée.

Dose Totale en mg	Nombre de Patients	Résultats objectifs		Toxicité hématologique		Concordance entre toxicité et résultats	
		Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%
16 à 49	31	5	16	15	48	4	80
50 à 80	42	9	21	29	69	6	66
84 à 174	14	5	35	8	57	4	80

Tableau VII - Concordance entre toxicité et efficacité.

Traitement antérieur	Total	Patients Ayant présenté une toxicité hématol. N	%	Dose moyenne reçue / Dose médiane	Patients n'ayant pas présenté T.H.	Dose moyenne reçue mg
Néant	39	25	64	69 / 60	14	55 / 60
Chimiothérapie seule						
Toxique pour les cellules en Go	4	2	50	25	2	55
Non toxique pour les cellules en Go	6	3	50	74 / 72	3	50 / 30
Irradiation sphère ORL et ganglions cervicaux seule	13	10	76	49 / 54	3	33 / 30
+ chimiothérapie non toxique pour les cellules en Go	11	5	45	48 / 64	6	50 / 40

Tableau VIII - Toxicité hématologique et dose administrée en fonction des traitements antérieurs.

Traitement antérieur	Total	Patients Ayant présenté une toxicité hémato. N	%	Dose moyenne reçue / Dose médiane	Patients n'ayant pas présenté T.H.	Dose moyenne reçue mg
Irradiation sur thorax (sein, bronche, oesophage)						
Seule	1				1	60
+ Chimiothérapie toxique pour les cellules en Go	4	4	100	44 / 48		
non toxique pour les cellules en Go.	5	1	20	50	4	68 / 64
Irradiation sur abdomen (vessie, ovaire)						
seule	4	2	50	45	2	64
+ Chimiothérapie non toxique pour les cellules en Go.	1				1	100

Traitements antérieurs	Nombre total de patients	Patients ayant présenté une toxicité hématologique		Dose (mg) moyenne / médiane
		N	%	
Néant	39	25	64	69 / 60
Irradiation seule	18	12	66	48 / 50
Chimiothérapie seule				
Toxique pour les cellules en Go	4	2 (Mitomycine C)	50	25
non toxique pour les cellules en Go	6	3	50	74 / 72
Irradiation + chimiothérapie				
Toxique pour les cellules en Go	4	4 (Thiotepa)	100	44 / 48
non toxique pour les cellules en Go	17	6	35	65 / 64

Tableau IX - Toxicité hématologique et dose administrée en fonction des traitements antérieurs.

	Nombre patients	R > 50%	R < 50%	ENT	ET
Langue mobile	4		1	1	2
base de la langue hypopharynx	8	1		3	4
plancher buccal	3				3
voile du palais	2		1		1
amygdale	4	1	1		2
langue	7	1			6
région maxillo-éthmoïdo-nasale	1				1
épiglotte + k. bronchique	1				1
amygdale + K.oesophagien	1				1
adénopathies cervicales origine X	2				2
Total	33	3	3	4	23

Tableau X - Résultats en fonction des localisations dans les cancers ORL

Doses totales extrêmes : 16 mg à 140 mg

Dose totale médiane : 54 mg

R > 50% = régression objective supérieure à 50%

R < 50% = régression objective inférieure à 50%

ENT = échec non total ou amélioration subjective

ET = échec total.

Traitements	nombre	métastases	DT	TH	R 50%	R 50%	ENT	ET
sophage								
éant	1	néant	20 mg	+	1			
FU.Endoxan. Bléomycine	1	hépatique	70 mg	+				1
itomycine.Mtx.Vlb.Endoxan	1	néant	20 mg	+			1	
ésection chirurgicale	1	hépatique	30 mg	++				1
0^{60} Mtx.Vlb.Endoxan 5FU.Vlb.Endoxan	1	néant	100 mg	0				1
0^{60} gastrectomie Mtx.Vlb.Endoxan 5 FU.Vlb.Endoxan	1	néant	50 mg	++				1
tomac								
gastrectomie	1	ganglionnaire ss cutané péritonéal	60 mg	0				1
gastrectomie palliative	1	néant	108 mg					1
lon								
hémicolectomie	1	sus claviculaire	80 mg	+		1		
hémilectomie + mitomycine	1	sus claviculaire	50 mg	0				1
ctum								
amputation	1	vaginal	60 mg	+		1		
"	1	péritonéal	60 mg	++				1
amputation + 5 FU. Vlb.Endoxan	1	osseuse	72 mg	+			1	
amputation + 5 F.U	1	néant	30 mg	0				1
us								
amputation	1	hépatique	40 mg	+				1
Total	15			10	1	2	2	10

Tableau XI - Cancers digestifs

+ = toxicité hématologique notable

++= toxicité hématologique très marquée

Traitements antérieurs	nombre patients	existence métastases	injection intra-périt	Dose moyenne	TH	R 50%	R 50%	ENT	ET
Néant	3	3 carcinose périt. 1 cervico-utérine 1 hépatique	1 (2mg)	70 mg 60 à 90mg	3	1			2
Hystérectomie totale	1	hépatique ? ganglions inguinaux	0	40 mg	0				1
Hystérectomie + CO^{60}	1	carcinose périt.	2 mg	40 mg	1			1	
Hystérectomie + ovariectomie + dév/ Iléo-sigmoïdienne + Endoxan. Thiotépa per opératoire.	1	ascite + métastase hépatique + méta sus-claic. G	8 mg	110 mg	1	1			
Ovariectomie bilatérale	2	péritonéale	0	38 mg 36.40mg	1	2			
Ovariectomie unilatérale	1	ascite	8 mg	20 mg					1
Ovariectomie + hystérectomie sub-tatale + Cobalt 60	1	tumeur abdominale péri cicatricielle	0	80 mg		1			
Hystérectomie + ovariectomie cobalthérapie immunothérapie (BCG) Mtx. Vlb. Endoxan curage inguinal + radiothérapie	1	sus claviculaire cutanées pulmonaires	0	50 mg					1
Total	11				6	5	0	1	5

Tableau XII cancers ovariens

TH = toxicité hématologique

Traitements antérieurs	Nombre malades	métastase	Dose totale médiane	TH	R 50%	R 50%	ENT	ET
Néant ou Thoracotomie exploratrice	7(2 (5	5 ganglionnaires ou osseuses	30 à 174 Mg dose médiane 60 mg	4	1	1	1	4
CO^{60} + MTX + Cortancyl	1	cutanées	64 mg	0				1
CO^{60} + Endoxan + Solupred	1	néant	51 mg	0				1
CO^{60} + Mtx.Vlb.Endoxan 5FU.Vlb.Endoxan Oncovin.Natulan	1	osseuses	50 mg	0				1
Total	10			4	1	1	1	7

Tableau XIII - Cancers bronchiques

TH = toxicité hématologique

CHAPITRE III

QUELQUES OBSERVATIONS

QUELQUES OBSERVATIONS

1° L.J., âgé de 73 ans fut hospitalisé début mai 1969 pour une dysphagie pratiquement totale. Des explorations digestives ont alors été réalisées et ont révélé l'existence d'une énorme masse végétante située à 35 cm des arcades dentaires. L'examen histologique nous a confirmé qu'il s'agissait d'un épithélioma pavimenteux stratifié. La recherche de métastases hépatique ou pulmonaire était négative.

Ce malade a reçu alors comme unique traitement I injection par jour pendant 5 jours de 4 mg de mitomycine C. La dysphagie a disparu progressivement ; le malade a repris 10 kg.

Un nouveau bilan oesophagoscopique et radiographique fait fin juillet 1969, c'est-à-dire 2 mois après la fin du traitement a montré qu'il n'existait plus de sténose mais seulement une infiltration de la paroi oesophagienne comparable à ce que l'on voit après coblato-thérapie. Le traitement par la mitomycine C ne put être poursuivi en raison d'une leucopénie modérée mais très prolongée. De juillet à septembre 1969, une chimiothérapie complémentaire systématique comprenant Méthotrexate-Velbé-Endoxan (une injection tous les 15 jours) a été réalisée. Puis ce malade est resté sans traitement pendant 6 mois.

Il est revenu dans le service fin février 1970 présentant à nouveau une dysphagie complète et un très mauvais état général. Le bilan digestif a affirmé la reprise évolutive du processus sous

forme d'une énorme masse lacunaire infiltrant l'estomac jusqu'à la région angulaire. Il n'existait encore aucune métastase décelable. Une nouvelle série de 5 jours de mitomycine a alors été faite sans autre traitement. La dysphagie et l'état général se sont améliorés mais les radiographies faites début avril sont restées identiques aux précédentes.

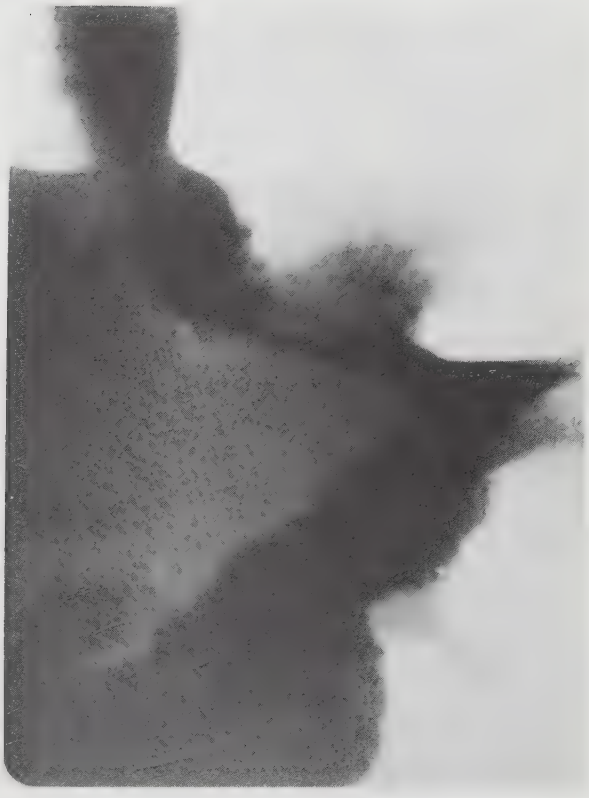
Ainsi, nous avons obtenu une regression quasi-complète grâce au traitement par la mitomycine C. Mais un deuxième traitement a été un échec témoignant du développement d'une résistance du cancer au produit.

Avant traitement
5-V-69

Aprês 1er traitement
6-VIII-69

Avant 2ème traitement

25-II-70



Après 2ème traitement

1-IV-70

2) J.Y., 43 ans, a subi le 15 octobre 1968, une intervention qui montra l'existence d'une tumeur vésiculaire englobant les voies biliaires avec un envahissement péritonéal. L'intervention n'a alors été qu'une exploration.

Cette malade nous a été envoyée mi-mars 1969. A son entrée, elle présentait d'intenses douleurs de l'hypochondre droit, un ictère vert comme le confirmait la bilirubine totale à 260 mg et directe à 135 mg, une hépatomégalie débordant de 10 cm le rebord costal. Les transaminases étaient élevées (SGOT 88, SGPT 123) et les phosphatases alcalines étaient à 9,5 UI.

Le traitement par la mitomycine C fut entrepris dès le 24 mars 1969. La posologie a été de 6 puis 4 mg par jour par séries de 5 jours. Dès la fin de la première série, les douleurs de l'hypochondre droit se sont atténuées mais l'ictère restait inchangé (bilirubine totale 272 mg), les phosphatases alcalines ont continué à s'élever jusqu'à 29 unités. Il est apparu une ascite abondante. Puis l'ictère a progressivement régressé. Dix jours après la fin de la 4ème série, les urines étaient claires et les selles recolorées, la bilirubine totale n'était plus qu'92 mg, les phosphatases alcalines à 8,4 et les transaminases pratiquement normales. Le foie ne débordait plus le rebord costal que de 5 cm. Par contre l'ascite persistait malgré une injection intrapéritonéale de 4 mg de mitomycine C. Le traitement a dû être interrompu en raison de la leucopénie après administration de 100 mg de produit.

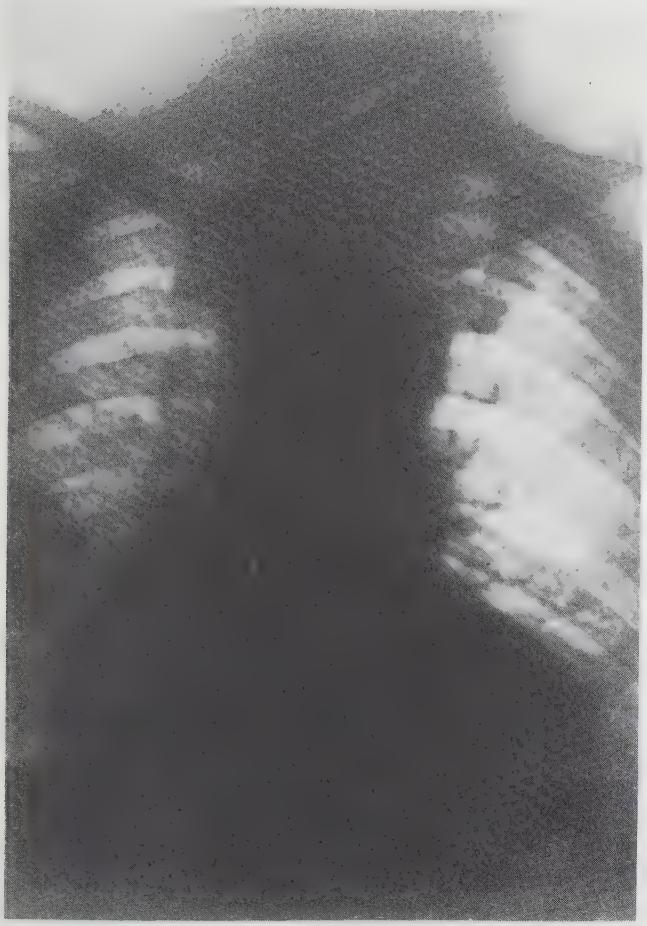
La malade qui était grabataire au début du traitement a pû rentrer chez elle et reprendre une activité modérée.

Dès que sa formule sanguine s'est normalisée, c'est à dire un mois après l'arrêt de la mitomycine C, une chimiothérapie par le 5 fluoro-uracile a été entreprise (série de 1g/jour pendant 5 jours) amenant la disparition complète de l'ictère et de l'ascite et un retour à la normale des tests biologiques. Puis le relais a été pris par le Velbé au rythme de une injection de 5 à 10 mg par semaine. Début janvier 1970, sous ce dernier traitement sont apparues une nouvelle poussée ictérique et ascitique, une volumineuse masse dans l'hypochondre gauche et une hépatomégalie débordant de 7cm.

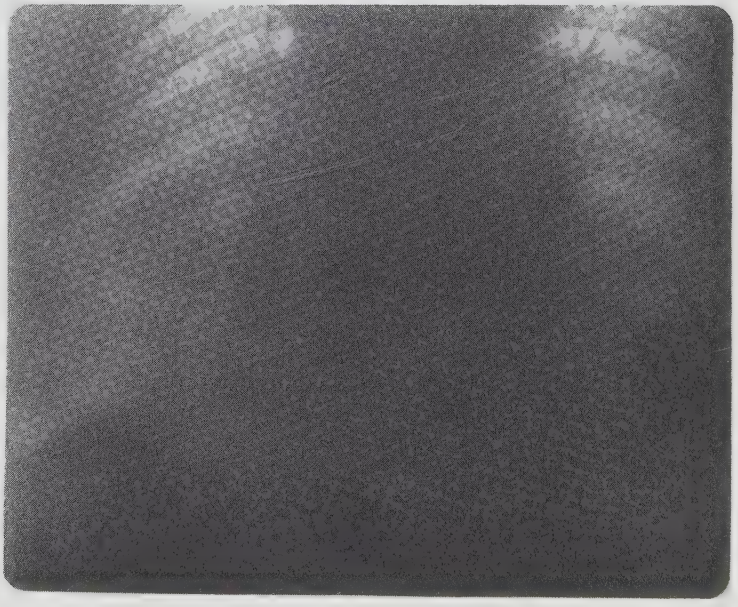
Un deuxième traitement par la mitomycine C a alors été réalisé par injection de 10 mg/semaine ; l'état général s'est rapidement amélioré, l'ictère a disparu à nouveau, l'hépatomégalie a diminué ainsi que l'ascite, par contre la masse de l'hypochondre ne s'est pas modifiée. Mais la toxicité hématologique s'est manifestée beaucoup plus rapidement que lors du premier traitement et nous avons dû interrompre après 3 injections, c'est-à-dire 30 mg. Ceci correspond à ce que nous avons expliqué lors de l'étude de la toxicité de la mitomycine C et de son action probable sur les cellules Go.

3° C.G., âgé de 67 ans. En avril 1969, a été découverte, chez ce malade hypertendu et insuffisant respiratoire, une image pulmonaire droite. Les recherches pratiquées ont affirmé la malignité de cette tumeur (ponction transpariétale) ; il n'a été retrouvé aucune autre lésion néoplasique.

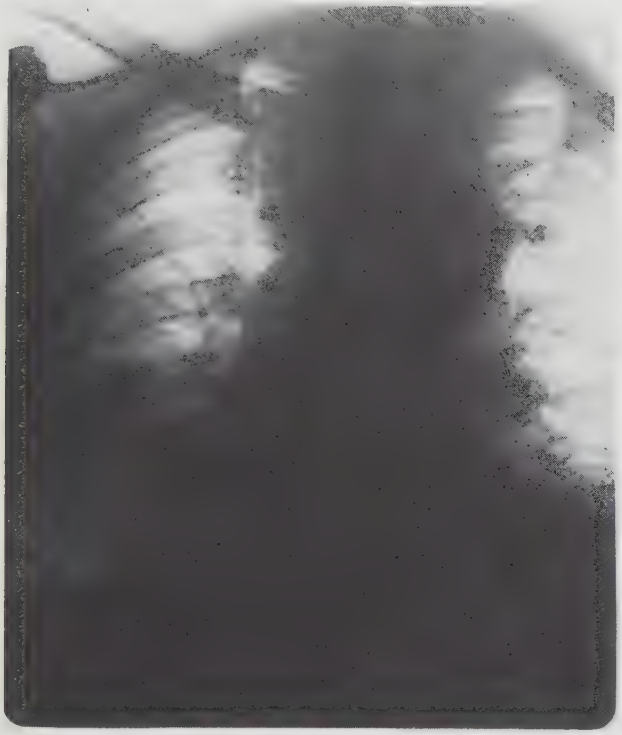
Ce malade a reçu 140 mg de mitomycine C en 7 séries decinq jours entre le 19 juin et le 25 octobre 1969. On a d'abord observé sur les radiographies, une régression de l'image pulmonaire



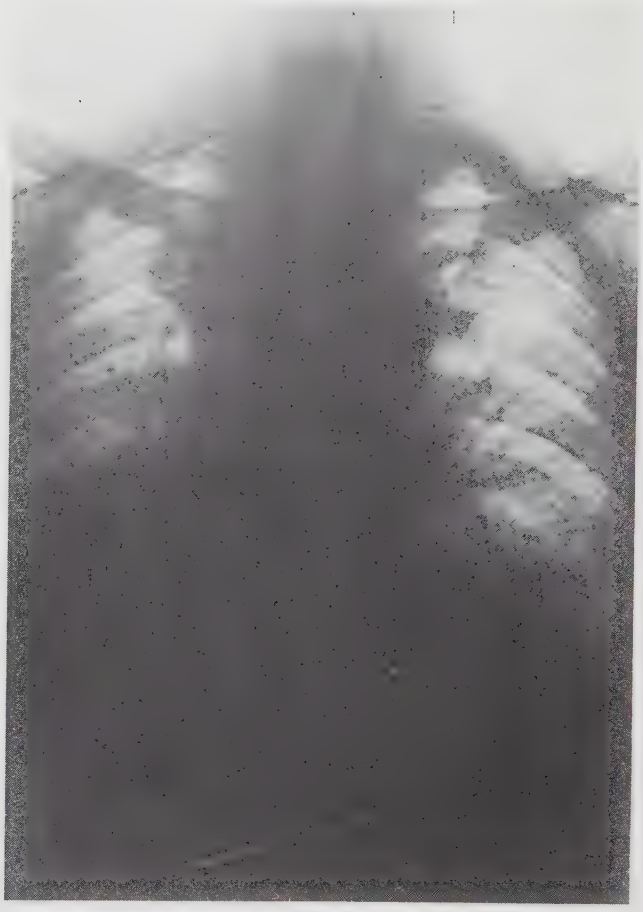
Avant traitement
13-VI-69



Sous traitement
19-VIII-69



Sous traitement
16-X-69



Après traitement
27-XI-69

qui est passée de 62 mm x 62 mm à 47 mm x 42 mm après la troisième série, puis cette image à nouveau a augmenté atteignant 52 mm x 38 mm cinq jours après la fin de la 7ème série. Il est à noter qu'en cours de traitement, à la suite d'une injection intra-veineuse de mitomycine C mal faite, est apparu un escarre du pli du coude qui n'a jamais cicatrisé totalement.

Ce malade est décédé en Décembre 1969 dans un tableau de défaillance respiratoire et cardio-rénale.

4° C.Y., 49 ans, a subi en mars 1967 une amputation abdomino-périnéale pour cancer du rectum. Ensuite en 1968, elle a reçu de l'Endoxan et de janvier à mai 1969, quatre injections mixtes de 5 Fluoro-uracile, Velbé, Endoxan.

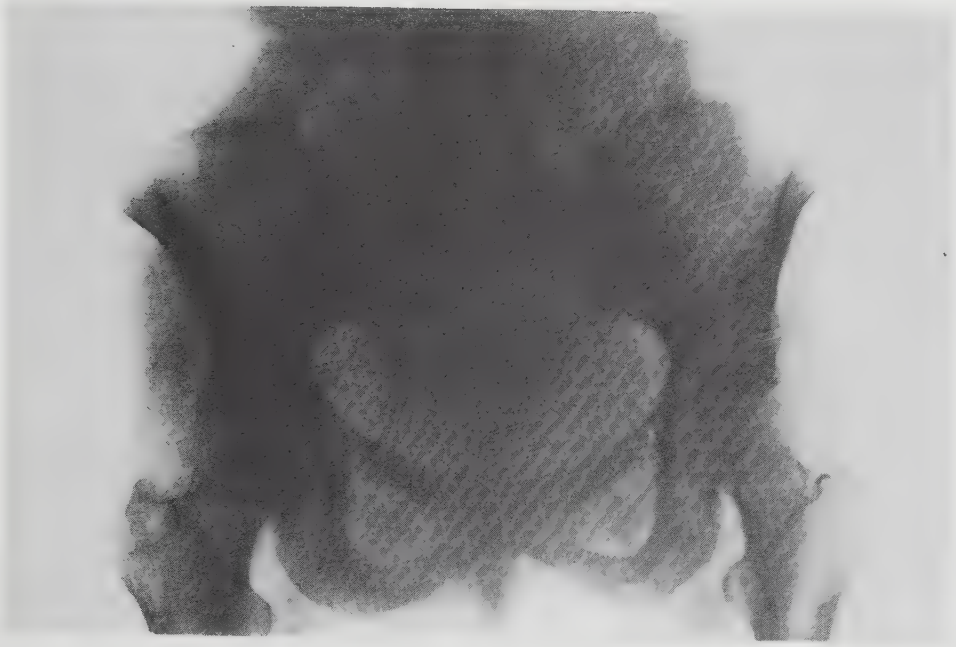
Fin juin 1969, cette malade présentait des sciatalgies extrèmement importantes en rapport avec une ostéolyse du sacrum. L'examen révèlait en outre l'existence d'une masse de blindage derrière la cloison recto-vaginale.

Le traitement par mitomycine a alors été entrepris et la malade a reçu 4 séries d'injections entre le 27 juin et le 10 octobre 1969. La dose totale reçue a été de 72 mg.

Sur le plan lésionnel, la chimiothérapie n'a amené aucune amélioration et n'a pas réussi à stopper l'évolution, qui a rapidement entraîné le décès.

Par contre, après chaque série, il existait une très

nette diminution des douleurs, permettant une reprise de la marche et une baisse de posologie des antalgiques.



Radio bassin

17-IX-69

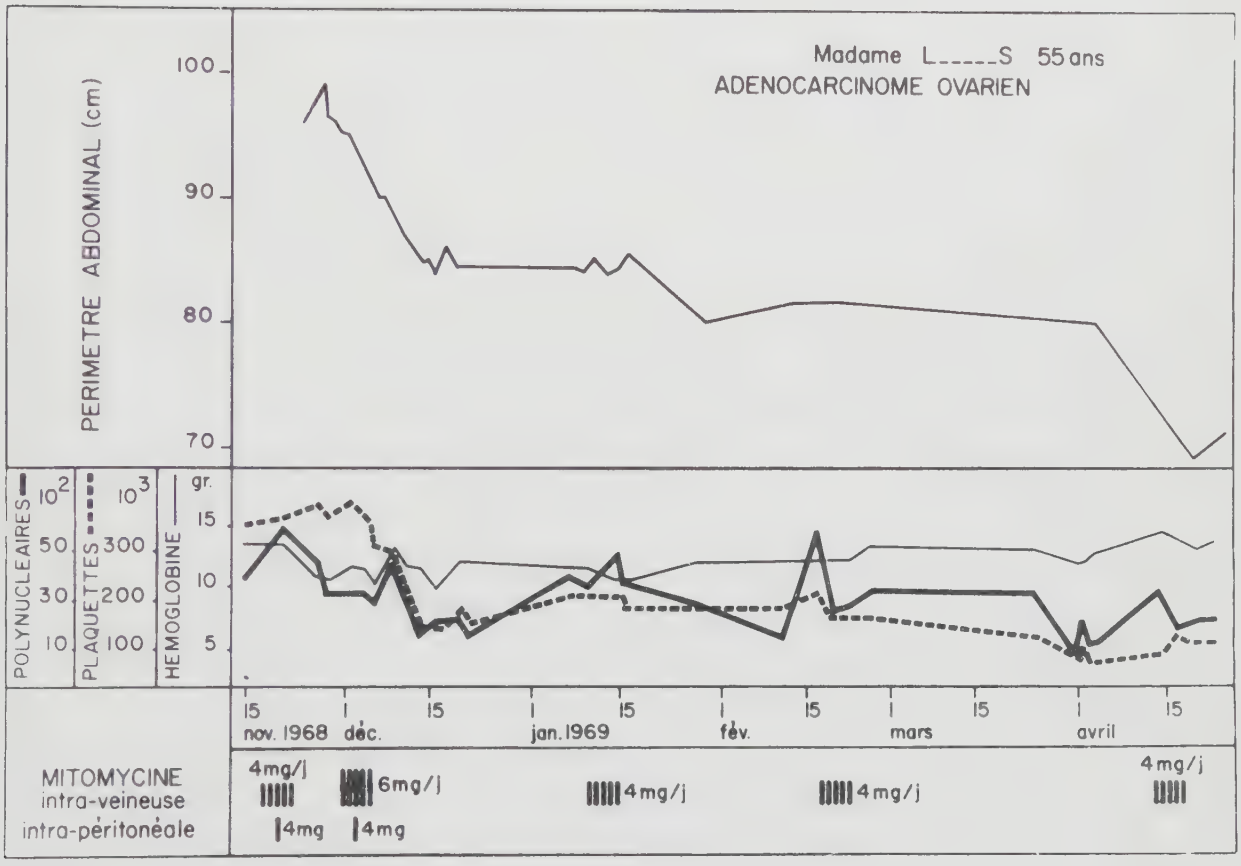
5° R.J., 36 ans, a subi en Avril 1967 une ovariectomie droite pour kyste de l'ovaire pesant 10 kg (histologie : suspicion de dégénérescence épithéliomateuse). Le 4 juin 1969, une nouvelle intervention motivée par des douleurs pelviennes découvrent un kyste de l'ovaire gauche bloqué, collé sur le péritoine pariétal, le grêle, le sigmoïde, L'examen histologique de la pièce opératoire a conclu à un cystadénocarcinome papillaire.

Trois mois après cette deuxième intervention, la malade a reçu 2 séries de mitomycine C par voie intra-veineuse, soit au total 36 mg.

Le 10 octobre 1969, le traitement a été complété par une hystérectomie totale. A l'intervention, il n'a été retrouvé aucun envahissement néoplasique, ce qui a été confirmé par l'anatomopathologiste.

Nous avons eu l'occasion chez une autre malade ayant reçu de la mitomycine C pour cancer de l'ovaire de pratiquer ensuite une hystérectomie. Macroscopiquement, l'envahissement néoplasique avait disparu et ce n'est que l'examen histologique qui retrouva des micronodules métastatiques sur le mésentère, le colon et les anses grêles .

6° L.S., âgée de 55 ans a subi le 2 juin 1968 une hystérectomie totale avec ovariectomie et une dérivation iléosigmoïdienne pour un adénocarcinome différencié papillo-végétant germinatif de l'ovaire.


Madame L_____S 55 ans
ADENOCARCINOME OVARIEN
PERIMETRE ABDOMINAL (cm)
100
90
80
70
POLYNUCLEAIRES
PLAQUETTES
HEMOGLOBINE
gr.
15
10
5
15 nov. 1968
déc.
jan. 1969
fév.
mars
avril
MITOMYCINE
intra-veineuse
intra-péritonéale
4mg/j
6mg/j
4mg/j
4mg/j
4mg/j
4mg
4mg

Une injection per-opératoire de Thiotépa et d'Endoxan a été réalisée.

Cette malade nous a été adressée début novembre 1968 présentant une ascite (périmètre abdominal 95 cm), un blindage pelvien au dessus de la symphyse pelvienne, et au toucher rectal, l'excavation pelvienne paraissait occupée par un placard fibreux. Il existait des métastases hépatiques (scintigraphie +) et sus claviculaire gauche.

Après une dose totale de 118 mg de mitomycine C injectée en 5 séries de cinq jours et deux injections intrapéritonéales de 4 mg, l'examen était totalement modifié, il n'existait plus d'ascite (périmètre abdominal de 69 cm) l'excavation pelvienne paraissait libre. La laparoscopie ne montrait pas de métastase et le ganglion sus claviculaire avait disparu. Chez cette malade, la tolérance hématologique a été assez satisfaisante, malgrè une leucopénie et thrombopénie notables ayant nécessité un délai d'un mois entre les 2 dernières séries.

Une cobalthérapie complémentaire a pu être réalisée aussitôt après l'arrêt du traitement.

7° B.R., 66 ans, était porteur d'un épithélioma malpighien du voile du palais. Le seul traitement antérieur avait été une corticothérapie, 40 mg/jour. Au début du traitement par la Mitomycine C il présentait des nodules dermiques jugaux et une protrusion importante de l'oeil gauche s'accompagnant d'intenses douleurs.

Après avoir reçu 60 mg de mitomycine C, on a pu observé

un affaissement des nodules qui évoluaient vers la nécrose, une disparition presque totale de la protrusion de l'oeil et des douleurs.

Ce mode d'évolution vers la nécrose est celui que l'on observe le plus fréquemment avec la mitomycine C et la plupart des traitements anticancéreux.

C'est ce qui explique les risques locaux de fistule ou d'hémorragie sous traitement, comme nous l'avons dit antérieurement.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

DISCUSSION

Les premiers essais cliniques de la mitomycine C ont été réalisés dès 1957 par plusieurs équipes japonaises. Shihara et Coll., Kanamori et Coll. et Tabaki et Coll. Ces équipes rapportent avoir obtenu de bons résultats sur des leucémies chroniques et des cancers de l'estomac.

Puis d'autres équipes américaines et européennes ont mené des essais.

En 1959, Jones (18) obtint sur une série de 120 patients, 21 régressions objectives évidentes réparties comme suit :
4 cancers du sein sur 7 traités, 4 maladies de Hodgkin sur 13, 3 lymphosarcomes sur 3, 2 leucémies chroniques sur 2, 2 rhabdomyosarcomes sur 4. Ces malades reçurent 10 à 250 µg/kg/jour jusqu'à apparition de signes de toxicité hématologique. Le traitement étant interrompu pour un chiffre de thrombocytes inférieur à 100 000 et de leucocytes inférieur à 4 000. Jones remarqua que, au dessus d'une dose totale de 1 mg/kg, il observait une toxicité médullaire sévère. En outre, 10 % des malades présentèrent des troubles gastro-intestinaux.

En 1960, Frank et Osterberg (11) reprirent les rapports des essais japonais car il leur semblait qu'il y avait discordance entre les résultats des publications japonaises et américaines. Ils concluèrent de leur étude que sur 351 patients, 37 % présentèrent une réponse favorable objective nette, les meilleurs résultats étant obtenus dans l'ordre décroissant des pourcentages les leucémies myéloïdes chroniques, certaines tumeurs épithéliales, chorioépithéliomes, réticulosarcomes et séminomes. De moins bonnes régressions étaient observées dans les cancers de l'estomac si fréquents au Japon, du sein et du poumon. La dose moyenne administrée dans ces essais était de 1 à 2 mg par jour pendant 20 à 40 jours. UNe toxicité hématologique fut observée dans 68 % des cas. De plus, on note que le pourcentage des réponses tumorales est lié à la dose totale administrée et au pourcentage d'apparition de signes de toxicité. Comme dans les travaux de Jones, il existait un rapport entre toxicité et dose totale. Les Japonais considèrent que c'est à partir d'une dose totale de 40 à 50 mg que l'on voit apparaître avec la plus grande fréquence une toxicité hématologique (dose qui est peu inférieure à 1mg/kg). Cette posologie peut d'ailleurs être administrée en un temps très court sans augmenter les risques.

Evans (10) en 1961 publia les résultats obtenus chez 62 enfants traités par la mitomycine C à la dose de 0,4 à 1 mg/kg administrée en 2 à 10 jours par voie intra-veineuse. Seuls 8 malades présentèrent une réponse antitumorale significative : 3 fois dans le cas de sarcome ostéogénique sur 14 traités, 2 fois dans un rhabdomyosarcome et une fois dans une maladie de Hodgkin.

Les signes de toxicité observés furent essentiellement une thrombopénie et une leucopénie. De même que dans les observations précédentes, on retrouve une relation entre toxicité et dose totale administrée, la toxicité étant plus marquée au dessus d'une dose totale de 0,5 mg/kg.

Une étude faite par Miller et Coll. (23) sur 33 patients en injectant 1,1 à 2,1 mg/kg de mitomycine C en perfusion intraveineuse continue durant 3 à 12 jours, rapporte 56 % de réponses objectivement décelables. Il s'agit du meilleur résultat retrouvé dans la littérature mais il est unique, cette technique d'injection n'ayant pas été reprise.

De nombreux autres essais furent rapportés en particulier par Bergsagel (1) dans 13 cas de myélomes multiples sans résultat, par Kenis (19) avec quelques bons résultats dans des cancers de l'ovaire et du poumon, par Manheimer (20) dans 46 cas de cancers avancés d'origine épithéliale avec 30 % de réponses favorables (estomac, pancréas, ovaire, sein, colon, poumon, rectum). Manheimer administrait d'abord à ses patients hospitalisés, une dose journalière de 50 µg/kg par voie intraveineuse, puis il augmentait progressivement cette dose pour atteindre 75 µg/kg/jour à 100 µg/kg/jour. En traitement ambulatoire, il injectait 125 µg/kg 2 fois par semaine. Sur le plan toxicité, ses constations furent identiques : il observa des leucopénies et thrombopénies dans les mêmes pourcentages que les autres auteurs.

Manheimer nota en outre que chez 11 des 14 patients qui ont répondu favorablement, l'amélioration a commencé à se manifester

dans les 14 premiers jours de traitement. La remarque de cette rapidité d'action avait déjà été faite dans les études de Jones en 1959 et de Franck et Osterberg en 1960.

Il est intéressant d'insister sur les résultats quelquefois excellents obtenus par certaines équipes le plus souvent Japonaises, par des injections intra-artérielles : injection de 10 à 20 mg dans l'artère bronchique contre les cancers bronchopulmonaires, 30 à 40 mg dans l'artère hépatique contre les métastases hépatiques, dans un tronc artériel irriguant directement une tumeur néoplasique ou encore dans l'artère iliaque interne dans le cas de cancer du col utérin avec 70 % de bons résultats (Imanaga, 14).

Taguchi (34) signale également de très bons résultats obtenus par injections intra-vésicales d'une solution de mitomycine C à 2,1 % dans le cas de tumeur vésicale en particulier les papillomes.

En résumé, en regardant les résultats globaux des essais RApportés, on retrouve des chiffres allant de 5 à 36 % d'amélioration objective pour des séries de 21 à 351 patients traités. Les doses et modalités d'administration étant variables d'un auteur à l'autre.

Pour ce qui est des tumeurs solides, les localisations tumorales sur lesquelles la mitomycine C semble la plus active sont les cancers du sein (42 % d'amélioration objective) ; les cancers digestifs : estomac, colon, rectum (respectivement 20 %, 26 %, 31 %); les cancers pulmonaires (28 %) ; les cancers O.R.L (21 %).
Le pourcentage de rémission dans les cancers digestifs est sensiblement le même que celui obtenu par le 5 fluoro-uracile.

De très bons résultats ont été obtenus dans des cas de leucémie myéloïde chronique et à un degrè moindre, dans certains cas de maladie de Hodgkin.

Dans notre observation personnelle, qui ne comprend que des tumeurs solides, le pourcentage global de régressions objectives est de 21,9 %, les meilleurs résultats étant obtenus dans les cancers de la sphère O.R.L, cancers de l'ovaire et quelques cancers digestifs.

Quant à la tolérance de la mitomycine C, tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître à cette drogue, une toxicité hématologique importante.

Le pourcentage d'apparition de signes de toxicité hématologique peut atteindre 84 % (dans notre observation, il est de 57 %). Cette toxicité porte essentiellement sur les leucocytes et les plaquettes.

Les autres signes assez fréquemment retrouvés sont des troubles digestifs (vomissements, diarrhées).

Si l'on compare la toxicité observée chez l'homme à l'étude faite chez l'animal, sur le plan rénal, on relève que 2 malades atteints de leucémie myéloïde chronique, traités par la mitomycine C ont présenté une insuffisance rénale aigue. Mais ces patients n'avaient pas subi d'étude de leur fonction rénale avant le début du traitement. Les auteurs japonais signalent une albuminurie chez 50 % des patients traités.

Sur le plan hépatique, les tests habituels ne révèlent aucune modification sous traitement.

La transformation des organes génitaux n'a pas fait l'objet d'étude chez l'homme à notre connaissance.

Les constatations faites au cours de l'expérimentation animale doivent toutefois nous rendre prudents et entraîner une surveillance, surtout de la fonction rénale, des patients traités.

Quant aux posologies proposées par les différents auteurs, elles sont très variées. Les doses vont de 50 µg à 250 µg/kg/jour en injections intra-veineuses, soit en petites cures de 6 jours répétées à intervalles réguliers, soit poursuivies sans interruption jusqu'à apparition des signes de toxicité, soit en injection de 10 à 20 mg toutes les semaines.

La dose totale maximale varie également : les Japonais considèrent que 50 mg est une dose qui ne peut être dépassée sans risque important de toxicité hématologique, par contre, certains poursuivent les traitements jusqu'à apparition des signes de toxicité pouvant ainsi atteindre 240 mg à 300 mg pour une cure.

Moore et Coll. (24) ont montré que la date d'apparition de la réponse tumorale précède la date d'apparition de la toxicité hématologique de 1 à 2 semaines pour la thrombopénie et de 3 semaines environ pour la leucopénie. Ceci suggère que chez les patients dont les tumeurs répondent favorablement, les cellules tumorales sont plus sensibles aux effets nocifs de la mitomycine C que les cellules normales de la moelle.

On est alors amener à penser qu'un traitement intensif de courte durée et à forte dose pour induire la rémission suivi d'une administration intermittente de maintenance permettrait d'obtenir de meilleurs résultats.

La mitomycine C a aussi été injectée en association avec d'autres antimitotiques (4).

Elle a été associée au Velbé, ou à l'Endoxan, ou encore à l'Oncovin, à l'actinomycine D.

Nous retiendrons l'association : 5 fluoro-uracile + mitomycine C qui fait en ce moment l'objet d'une étude particulière et qui pourrait être intéressante dans les cancers digestifs.
Il faut être prudent dans l'administration simultanée de cobaltothérapie et de chimiothérapie par la mitomycine C qui risque d'entraîner une aplasie médullaire grave.

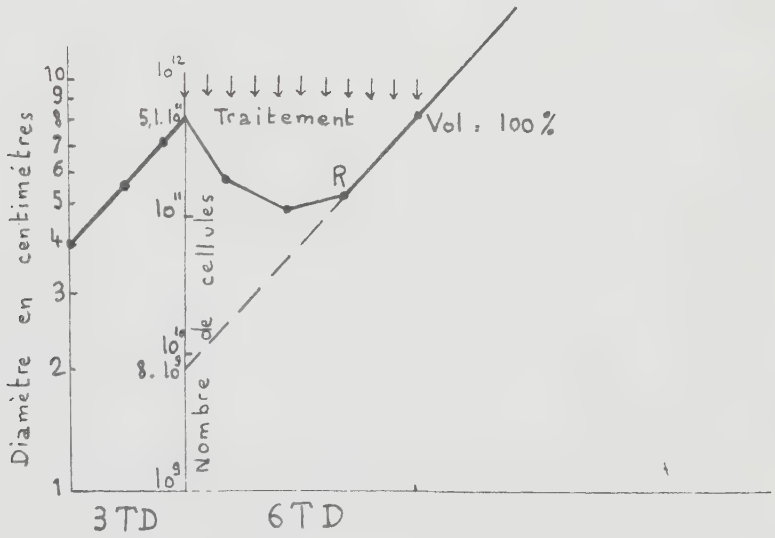
TABLEAU RECAPITULATIF

Auteurs	Posologie Administration	Nombre Traitements	Régressions objectives N	Régressions objectives %	Toxicité hématologique N	Toxicité hématologique %
Bergsagel	0,02 mg/kg/j PDT 25 j. ou 0,05 mg/kg/j. pdt 10 j.	13	0	0 %	11	84 %
Evans	0,4-1 mg/kg en 2 à 10 j.	57	8	14 %	20	35 %
Frank et Osterberg	1-2 mg/j. pdt 20 à 40j.	351	130	37 %	239	68 %
Jones	10-250µg/kg/j/ jusqu'à toxicité	120	21	17,5%	105	87 %
Kenis et coll.		46	14	30 %		
Manheimer	50-100µg/kg/j. ou 125µg/kg 2 fois par semaine jusqu'à toxicité	46	14	30 %		
Miller	Perfusion continue 1,1 à 2,1mg/kg pdt 3 à 12 j.	30	17	56 %	18	60 %
Moore	0,05mg/kg/j. 6j/ semaine puis tous les 2 j. jusqu'à 50 mg	346	68	19 %	292	84 %
Taguchi	1 à 2 mg/j. ou 4 à 10 mg 2fois/sem. jusqu'à 50 mg	101	50	50 %		
Whittington et Close	0,05 mg/kg/j pdt 10 j. tous les 15j	213	30	14 %	178/257	69 %
Notre étude personnelle	4 à 6 mg/j pdt 5j. tous les 10j. ou 6 à 10 mg 2f/semaine ou 10 à 20 mg 1f/ semaine jusqu'à toxicité	91	20	21,9%	52	57 %

Il est indispensable que l'administration de drogue antimitotique s'appuie sur des connaissances plus approfondies de la cinétique cellulaire et de la sensibilité des cellules au produit utilisé.

Depuis les travaux de Collins et Breur effectués de 1956 à 1966, il est admis que la plupart des tumeurs humaines présente durant leur phase cliniquement observable, une croissance exponentielle.

Israël a établi à partir de tumeurs volumétriquement mesurables telles que des tumeurs pulmonaires arrondies des courbes de croissance tumorale.



Résistance initiale $r = \frac{8 \cdot 10^{9}}{5 \cdot 10^{11}} = 1,6\ \%$

TD = Temps de doublement

D'après ces modèles, il évalue la chimiorésistance des tumeurs. C'est à partir du point R qu'apparait la résistance totale de la tumeur traitée. Israël a observé que ce point R apparait dans un délai de 2 mois sous mitomycine C comme sous Endoxan alors que ce délai est de 7 mois sous traitement comportant 5 drogues associées.

Par extrapolation, on peut établir le pourcentage initial de cellules résistantes, en admettant que la population résistante croît selon une courbe parallèle à celle de la population sensible. On peut ainsi également calculer le gain en survie apporté par le traitement mais ceci est plus discutable car la mort n'est pas en relation unique avec le volume tumoral.

De sa comparaison entre l'Endoxan et la mitomycine C, Israël conclut qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux en ce qui concerne le délai d'apparition de la résistance, le pourcentage de cellules résistantes, le gain en survie. Par contre, la mitomycine C entraine une réduction maximale de la tumeur plus importante que l'Endoxan.

Israël a montré qu'il était également possible d'établir une équation de croissance des tumeurs dont le développement démontre l'existence de cellules non proliférantes au sein des tumeurs.

De ces données théoriques découlent des conséquences thérapeuriques à savoir la nécessité d'associations capables d'empêcher la sélection d'un pourcentage élevé de clones résistants et la nécessité d'agir sur les cellules au "repos" c'est à dire en phase Go.

C O N C L U S I O N

Les différents essais thérapeutiques menés au Japon, en Europe, aux U.S.A, et notre expérience personnelle montrent que la mitomycine C est une drogue anticancéreuse efficace. Elle vient s'ajouter à tous les produits qui existent déjà sans apparemment permettre de meilleurs résultats.

Son domaine d'action paraît être particulièrement les cancers O.R.L, les cancers digestifs et les cancers de l'ovaire.

Mais en raison des accidents hématologiques retardés qui peuvent en compliquer l'administration, ce produit doit être utilisé avec prudence. Lésant vraisemblablement les cellules en Go, il peut provoquer des désordres irréversibles.

Néanmoins, la mitomycine C peut rendre des services considérables.

De nombreuses inconnues restent à élucider et particulièrement son mode d'action, son interférence avec la cinétique des cellules normales et cancéreuses dont découleront une meilleure définition des modalités d'administration et une meilleure intégration dans la stratégie des cancers.

ANNEXE

Noms	Sexe	Age	tumorale primitive	Histologie	d'administration	Dose totale / Durée totale	Hémato Hb	Hémato PN	Hémato PL	Observations	Résultats
B.J.	F	41	Ovaire M^+	Cystadénocarcinome	IV 4mg/j séries de 5j	60 mg 68j.	0	0	0	Prise de poids 1,5 Kg	RO > 50%
M.A.	F	42	" M^+	"	"	40 mg 20 j.	0	0	0		E.T
C.F.	F	75	" M^+	Adénocarcinome	"	60 mg 36 j.	0	+	0	Erythème urticarien Douleurs épigastriques	E.T
L.G.	F	73	" M^+	"	"	60 mg 37 j.	+	+	0		E.T
R.G.	F	36	" M^+	Cystadénocarcinome	"	36 mg 18 j.	0	+	0		RO > 50%
P.P.	F	61	"	Adénocarcinome	"	80 mg 77 j.	0	0	0	Diarrhée	RO > 50%
V.J.	F	63	" M^+	Epithélioma végétant germinatif	IV 4mg/j. série de 5J I.Pér. 2 mg	40 mg + 2 mg 18 j.	0	++	0	Amélioration Etat Général Diminution de l'ascite	ENT
W.M.	F	64	" M^+	Adénocarcinome	IV : 6 mg/j. série de 5j I.Pér. 2 mg	90 mg + 2 mg 80 j.	0	+	+	Amaigrissement 8 kg	RO > 50%
L.S.	F	55	" M^+	Adénocarcinome papillaire végétant germinatif	IV : 4 puis 6 mg/j. série de 5 j. I Pér. 4mg/inj.	110 mg + 8 mg 155 j.	0	+	+		RO > 50%
B.M.	F	61	" M^+	Epithélioma papillaire-colloïde secrétant	IV 10mg/sem.	50 mg 29 j.	0	+	0		ET

Noms	Sexe	Age	tumorale primitive	Histologie	d'Administration	Dose totale / Durée totale	Hémato Hb	Hémato PN	Hémato PL	Observations	Résultats
C.L.	F	57	ovaire M^+	Epithélioma germinatif	I.V. 10mg/sem I.Pér. 4mg/inj.	20 mg + 8 mg 7 j.	0	0	0	Diarrhée	E.T.
L.H.	F	72	Sein M^+	Epithélioma glandulaire	I.V. 6 puis 8 mg 2 fois/sem.	38 mg 17 j.	0	0	+		RO $<$ 50%
B.C.	F	63	" M^+	"	I.V. 6 mg 2 fois/sem.	48 mg 27 j.	0	+	++		E.T.
L.J.	F	35	"	"	"	54 mg 56 j.	0	++	++		E.T.
A.R.	F	39	" M^+	"	I.V. 6 puis 8 mg 2 fois/sem.	36 mg 17 j.	0	++	++	Amaigrissement 6 kg	E.T.
G.G.	F	61	" M^+	"	I Pleural 20 mg/sem.	60 mg 22 j.	0	0	0	Pneumothorax 5 jours après 3ème inj.	E.T.
C.C.	F.	74	" M^+	"	I Pleural 2 mg/sem.	8 mg 21 j.	0	0	0		E.T.
G.J.	F	72	Col Utérin M^+	Epithélioma malpighien spino-cellulaire	I.V. 50 mg + hyposulfite	100 mg 17 j.	0	0	0	Amaigrissement 5 kg	E.T.
C.J.	H	59	Trachée	"	I.V. 6 mg/j. séries de 5j.	60 mg 36 j.	0	0	0	Fistule oeso-trachéale	E.T.
S.D.	H	61	Trachée	"	I.V. 10 mg/sem.	60 mg 36 j.	0	0	0		E.T.

			primitive	Histologie	d'administration	Dose Totale / Durée	Hb	PN	PL	Observations	Résultats
G.C.	H	62	Bronche	Epithélioma malpighien	6 mg/J. iv. séries de 5 j.	54 mg 66 j.	0	+	0		RO < 50%
V.C.	H	79	" M^+	"	4 mg/j. iv. séries de 5 j.	60 mg 37 j.	0	0	0	Baisse de l'état général	ENT
R.R.	H	66	" M^+	"	"	60 mg 31 j.	0	++	+	Asthénie Nausées Purpura	ET
C.Y.	H	69	" M^+	"	IV 10 mg/sem.	50 mg 28 j.	0	0	0		ET
A.R.	H	52	"	"	IV 10 mg 2 fois par semaine	50 mg 13 j.	0	0	0	Amaigrissement	ET
H.A.	H	53	" M^+	"	6 mg/j. iv. séries de 5j	120 mg 58 j.	0	0	0		ET
V.F.	H	68	" M^+	"	"	30 mg 5 j.	0	0	0	Hémoptysie foudroyante	ET
C.G.	H	64	"	"	"	174 mg 121 j.	0	+	+	Amaigrissement 11 kg	ET
D.M.	H	65	" M^+	carcinome trabéculaire anaplasique	4 mg/j. iv séries de 5j.	60 mg 68 j	0	+	0		ET
J.A.	H	48	" M^+	Epithélioma malpighien	4 à 12 mg iv 2 fois/sem.	64 mg 30 j	0	0	0		ET

Noms	Sexe	Age	tumorale primitive	Histologie	d'administration	Dose Totale / Durée	Hb	PN	PL	Observations	Résultats
C.G.	H	67	Images pulmonaires origine	anaplasique à petites cellules	iv. 4 mg/j séries de 5j.	140 mg 128 j.	0	0	+	Clocher fébrile escarre pli du coude	ENT
B.D.	F	41	"	Adénocarcinome	iv 10 mg/sem.	30 mg 13 j.	0	0	0		ET
D.V.	H	66	Oesophage M^+	épi glandulaire différencié et tubulé	6 mg/j. iv séries de 5 j.	30 mg 5 j.	0	++	+	Eruption toxidermique	ET
L.G.	H	73	"	Epithélioma malpighien	4 mg/j. iv séries de 5 j.	20 mg 5 j.	+	+	0	Prise de poids 10 kg	RO >50%
"	"	"	"	"	10 mg/sem. iv.	20 mg 7 j.	0	+	0	Amaigrissement 4 kg	ENT
D.L.	H	72	"	"	10 mg/sem. iv.	50 mg 28j.	+	++	0		ET
C.L.	H	59	" M^+	"	"	70 mg 56j.	0	+	0		ET
P.R.	H	61	"	"	"	100 mg 48j.	0	0	0		ET
F.A.	H	60	Estomac M^+	Adénocarcinome	6 mg/j. iv séries de 5j.	60 mg 31j.	0	0	0		ET
M.E.	F	62	Estomac	Adénocarcinome	iv 20mg tous 15 puis 30 j.	108 mg 109j.	0	0	0	HTA légère après inj.	ET

Noms	Sexe	Age	tumorale primitive	Histologie	Mode d'administration	Dose totale / Durée Totale	Hémato Hb	Hémato PN	Hémato PL	Observations	Résultats
M.L.	H	56	Côlon M^+	Adénocarcinome	20 mg/sem. iv.	80 mg / 20 j	0	0	+		RO > 50%
"	"	"	"	"	10 mg/sem. iv.	50 mg / 30 j.	0	0	0		ET
G.A.	H	69	Rectum M^+	"	4 mg/J. iv séries de 5 j.	60 mg / 33 j.	0	++	0	Clocher fébrile après injection	ET
D.Y.	F	67	Rectum M^+	Adénocarcinome	iv. 10 mg/sem.	30 mg / 14 j.	0	0	0		ET
D.A.	F	52	" M^+	Epithélioma glanduliforme	"	60 mg / 45 j.	0	+	0		RO < 50%
C.Y.	F		" M^+	?	iv. 4 mg/j. séries de 5j.	60 mg / 37 j.	+	+	0		ENT
C.M.	F	70	Canal anal M^+	Adénocarcinome liberkuhrien	10 mg/sem.	40 mg / 21 j.	+	0	0		ET
J.Y.	F	43	Voies biliaires M^+	?	iv. 6 mg/j. séries de 5j. I.Pér. 4mg/inj	100 mg + 4 mg / 83 j.	+	+	0	Amaigrissement 13 kg Régr. douleurs	RO < 50%
"	"	"	" M^+	"	iv. 10 mg/sem	30 mg / 14 j	0	+	+		RO < 50%
P.C.	H	81	Pancréas M^+	Adénocarcinome	iv. 50 mg tous les 20 j + Hyposulfite	100 mg / 30 j	++	++	++		ET

oms	Sexe	Age	tumorale primitive	Histologie	d'administration	Durée Totale	Hb	PN	PL	Observations	Résultats
V.C.	H	70	Pancréas M^+	Epithélioma mucosecrétant	iv. 50 mg tous les 20 j + Hyposulfite	100 mg 30 j	0	++	++		ET
C.E.	H	64	Vessie	Epithélioma paramalpighien	iv. 4 mg/j séries de 5 j	48 mg 29j.	0	0	0		ET
B.A.	H	71	Masse pelvienne origine ? M^+	Adénocarcinome	iv. 4 mg/j séries de 5 j	72 mg 89 j.	0	+	0	Prurit Amaigrissement Escarre pli du coude	ENT
V.M.	F	67	Carcinome péritonéale origine ? M^+	?	iv. 10 mg/sem IP1. 4 mg	40 mg + 4 mg 36 j	0	0	0		RO > 50%
B.A.	F	69	" M^+	?	iv. 20 mg/sem	80 mg 40 j	0	++	++		ET
J/J.	H	45	Synoviosarcome de l'épaule M^+	Synoviosarcome	iv. 10 mg/sem	60 mg 36 j	0	0	0		ET
V.J.	H	18	Sarcome du tibia M^+	Sarcome	I P1 20 mg en 1 inj.	20 mg 1 j	0	0	0		ET
A.J.	H	61	Pavillon de l'oreille	Epithélioma malpighien spino-cellulaire	I A. 4mg/j IV 2 à 4 mg tous les 2 j	34 mg 30 j	0	0	0		RO > 50%
D.J.	H	65	Langue	"	iv. 6 puis 10 mg 2 fois/sem.	76 mg 31 j	0	0	++	Altération de l'état général	ET
R.A.	H	44	"	"	Iv. 8 mg 2 fois/sem.	64 mg 54 j	++	++	++	Clocher fébrile	RO < 50%

Noms	Sexe	Age	tumorale primitive	Histologie	d'administration	Dose totale / Durée Totale	Hémato Hb	Hémato PN	Hémato PL	Observations	Résultats
P.G.	H	69	Langue	Epithélioma malpighien Spino-cellulaire	iv 4 mg/j séries de 5j	40 mg / 24 j	0	+	+		ET
S.V.	H	60	"	"	iv 4 puis 6mg 2 fois/sem.	54 mg / 30 j	0	++	+		RO > 50%
T.E.	H	62	Base de langue	"	IV 6 mg/j séries de 5j	30 mg / 27 j	0	+	0		ET
G.M.	H	71	" M^+	"	iv 50 mg/15 j + hyposulfite IP1 20mg/inj.	100 mg + 40 mg / 26 j	0	0	0		ENT
J.P.	H	42	"	"	IV 10mg/sem.	40 mg / 23 j	0	0	0		ET
G.G.	F	46	"	"	"	40 mg / 22 j	0	0	0		ENT Am-subjective
B.J.	H	60	Hémipente pharyngée	Epithélioma malpighien spino-cellulaire	IV. 20 mg/sem.	60 mg / 20 j	0	++	++		ET
P.R.	H	42	Repli pharyngo-épiglottique	"	IV. 10 mg puis 20 mg par semaine	50 mg / 14 j	0	++	++		ENT Am-subjective
C.A.	H	50	Pharynx M^+	"	IV. 10 mg/sem.	50 mg / 27 j	0	+	0		ENT Am-subjective
L.O.	H	41	Hypopharynx	"	IV. 4, 6 puis 8 mg 2 fois/sem.	40 mg / 20 j	0	0	0		ET

Noms	Sexe	Age	tumorale primitive	Histologie	d'administration	totale / Durée totale	Hémato Hb	Hémato PN	Hémato PL	Observations	Résultats
M.R.	H	69	Plancher buccal	Epithélioma malpighien spino-cellulaire	IV 10 mg/sem.	20 mg 12 j	0	0	0	Hémorragie	ET
D.F.	H	80	"	"	IV 4 mg/j séries de 5j	40 mg 19 j	0	+	0		ET
M.G.	F	73	"	"	IV 20 mg/sem.	60 mg 13 j	0	0	0		ET
B.R.	H	66	Voile du Palais M^+	"	IV 10 puis 20 mg par sem.	60 mg 21 j	0	+	+		RO < 50%
C.R.	H	45	"	"	IV 6 puis 8 mg 2 fois/sem.	30 mg 27 j	0	0	0		ET
R.J.	H	67	Amygdale	Epithélioma indifférencié	IV 4,6 puis 8 mg 2 fois/sem.	104 mg 48 j	0	0	0		RO > 50%
L.P.	H	67	" M^+	Epithélioma malpighien spino-cellulaire	IV 20 mg 1 fois/sem.	80 mg 21 j	0	+	+	Altération état général	ET
V.A.	H	65	"	Réticulosarcome	"	40 mg 21 j	0	0	0		ET
G.G.	H	63	Oropharynx	Epithélioma malpighien spino-cellulaire	IV 10 mg 2 fois/sem.	70 mg 25 j	0	0	+	Amaiggrissement	RO < 50%
L.M.	H	61	Amygdale + oesophage	"	IV 6 puis 10mg 2 fois/sem.	60 mg 21 j	0	0	++		ET

Noms	Sexe	Age	tumorale primitive	Histologie	d'Administration	totale / Durée totale	Hémato Hb	Hémato PN	Hémato PL	Observations	Résultats
T.R.	H	60	Larynx M^+	Epithélioma malpighien spino-cellulaire	IV 6 mg/j séries de 5j	30 mg 5 j	0	0	0	Amaigrissement	ET
F.A.	H	64	"	"	IV 8 mg 2 fois/sem.	32 mg 11 j	0	0	+	Clocher fébrile	ET
S.L.	H	75	"	"	IV 20 mg 1 fois/sem.	80 mg 20 j	0	0	++		ET
D.P.A.	H	60	Sinus piriforme	"	IV 4mg/j séries de 5 j	40 mg 17 j	0	++	0	Amaigrissement 5 kg	ET
T.J.	H	65	" M^+	"	IV 6 mg 2 fois/sem.	54 mg 27 j	0	0	++		ET
T.K.	H	55	Sillon glosso-épiglottique M^+	Epithélioma très indifférencié	IV 8 mg 2 fois/sem.	16 mg 17 j	0	0	0		ET
M.W.	H	60	Pied de l'épiglotte	épithélioma malpighien spino-cellulaire	IV 6 puis 8 mg 2 fois/ sem.	88 mg 37 j	0	+	+		RO $>$ 50%
L.J.	H	60	Epiglotte + Bronche	Epithélioma pavimenteux stratifié	IV 4mg/j série de 5 j	60 mg 34 j	0	+	0	Amaigrissement 4 kg	ET
N.R.	H	55	Région maxillo-éthmoïdo-nasale	"	"	60 mg 33 j	0	0	0		ET
P.V.	H	86	Adénopathie cervicale origine ?	"	IV 10 mg/sem.	40 mg 22 j	0	0	0		ET

Noms	Sexe	Age	Localisation tumorale primitive	Histologie	Mode d'administration	totale / Durée totale	hémato			Observations	Résultats
							Hb	PN	PL		
S.C.	H	75	Adénopathie cervicale Origine ? M^+	Epithélioma pavimenteux stratifié	IV 8 puis 10 mg 2 fois/sem.	60 mg 20 j	0	+	+		ET

M^+ Malade présentant déjà une métastase avant le début du traitement par mitomycine C

Hb^+ Hémoglobine inférieure à 8,5 g ; ++ inférieure à 7 g

PN+ Nombre de polynucléaires inférieur à 2000 ; ++ inférieur à 1000

PL+ Nombre de plaquettes inférieur à 100000 ; ++ inférieur à 50.000

RO : Régression objective ; ENT : échec partiel ou amélioration subjective ; ET : échec total.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1 - BERSAGEL, D.E., ROSS S.W., and DAVIS P. - Evaluation of new chemotherapic agents in the treatment of multiple myeloma. II. MitomycinC (NSC - 26980). Cancer Chemother Rep, 1962, 21, 75-80

2 - BLANC A. - Le message Héréditaire. G.M.F 2.5.1967

3 - CAHN J., HEROLD M., ALANO J. et HENON C. - Etude toxicologique de la mitomycine C - Symposium Mitomycine C, Paris, Avril 1970.

4 - CARTER S.K. - Mitomycin C (NSC 26980) - Clinical Brochure. Cancer Chemother Rep. 1968, 1, 99

5 - CATTAN A., BONNARD J., GUIARD R. et D., LE NOY Y. et MARIONNEAU J. Essais de Traitement par la Mitomycine C de patients atteints de cancers avancés. Soc. méd. de Nantes, Mars 1967

6 - CATTAN A., KALIS B., POURNY C. et TOURNEUX N. - Essais de Traitement par la Mitomycine C de patients atteints de cancers. Soc. Méd. de Reims, Mars 1970.

7 - CATTAN A., KALIS B. et POURNY C. - Traitements par la mitomycine C de patients atteints de cancer de la sphère otorhinolaryngologique. Symposium mitomycine C, Paris, Avril 1970

8 - DUPREZ A. et BESSOT M. - Chimiothérapie anticancéreuse et cinétique cellulaire. Vie méd. 1969, 4

9 - EASTERN CLINICAL DRUG EVALUATION PROGRAM - Mitomycin C - a comprehensive study of a cooperative clinical trial in 231 patients (Abstr 66-2621) Cancer Chemother Abstr. 1966, 7, 533

10 - EVANS A.E. - Mitomycin C. Cancer Chemother Rep. 1961, 14, 1-9

11 - FRANK W. et OSTERBERG A.E. - Mitomycin C (NSC - 26980) - an evaluation of the Japanese reports. Cancer Chemother Rep. 1960, 9, 114-119.

12 - HATA T., SANO Y., SUGAWARA R., MATSUMAE A., KANAMORI K., SHIMA T., et ROSHI T. - Mitomycin C, a new antibiotic from Streptomyces. J. Antib. 1956, A9, 141

13 - HATA T., SHIMADA N. et ISHII Y. - Antitumor antibiotics against malignant tumors in animals. Symposium on Chemotherapy of Cancer for Pacific-Asian Area, Tokyo, 1957, 21-23.

14 - IMANAGA - Association mitomycine C. Traitement chirurgical des tumeurs solides - Symposium mitomycine C, Paris, Avril 1970.

15 - ISRAEL L. - Comparaison des effets quantitatifs de la Mitomycine C et de l'Endoxan sur des tumeurs mesurables à vitesse de croissance connue. Symposium mitomycine C, Paris, Avril 1970.

16 - ISRAEL L. et CHAHINIAN P. - Le temps de doublement des cancers bronchiques. Revues Française d'études cliniques et biologiques 1969, 14, 7, 703-710.

17 - ISRAEL L., DUCHATELLIER M. et CHAHINIAN P. - Les tumeurs mesurables broncho-pulmonaires comme moyen d'évaluation de la chimiorésistance du coefficient de prolifération cellulaire. Conséquence thérapeutique. Presse Médicale, 1970, 78, 25, 1137.

18 - JONES R. - Jr. Mitomycin C. A preliminary report of studies of human pharmacology and initial therapeutic trial. Cancer Chemother Rep. 1959, 2, 3-7.

19 - KENIS Y., STRYCKMANS P. et LEBRUN H. - Clinical trial of mitomycin C in patients with solid tumors. Chemotherapy of Cancer (New York, Elsevier Publishing Co., 1964, 153-168.

20 - MANHEIMER L.H. et VITAL J. - Mitomycin C in the therapy of far-advanced malignant tumors. Cancer, 1966, 19, 207-212.

21 - MATHE G. - La chimiothérapie des cancers (leucémies, hémato-sarcomes, tumeurs solides) 1 vol. Paris, 1969, Expansion éd.

22 - MATHE G. et CATTAN A. - Problèmes généraux de cancérologie. EMC GLA 4- 1675 A10;

23 - MILLER E., SULLIVAN R.D et CHRYSSOCHOOS T. - The clinical effects of mitomycin C by continuous intravenous administration. Cancer Chemother Rep. 1962, 21, 129-135.

24 - MOORE G.E., BROSS I.D.J., AUSMAN R., NADLER S., JONES R., SLACK N. et RIMM A.A. - Effects of Mitomycin C (NSC 26980) in evaluation program. Cancer Chemother Rep. 1968, 52, 675-684.

25 - PHILIPS F.S., SCHWARTZ H.S., STERNBERG S. - Pharmacology of mitomycin C. Cancer Res. 1960, 20, 1354-1361.

26 - REICH E., SHATKIN A.J., TATUM E.L. - Bacteriocidal action of mitomycin C. Biochem Biophys acta 1961, 53, 132-49

27 - RUDALI G. et MURANYI-KOVAKS I. - Recherches expérimentales chez la souris avec la mitomycine C. Symposium, Mitomycine C, Paris, Avril 1970.

28 - SHIHARA J., SAKAI K. et TERENAKA T. - Clinical trials on mytomycin C a new antitumor antibiotic. 6th Ann. Symposium on Antibiotics 70.

29 - SOKOLOFF B. et Coll. Experimental studies on mitomycin C. I. Growth, 1959, 23, 109-136.

30 - SOKOLOFF B. et Coll. Experimental studies on mitomycin C. Cyto-toxicity. Growth, 1960, 24, 1-27/

31 - STUTINSKY F., BECK J.P. et GUERNE J.M - Quelques effets de la mitomycin C sur la croissance et la synthèse protéique chez le rat. Symposium Mitomycine C, Paris, Avril 1970.

32 - SUGIURA K. - The effect of mitomycin C on the growth of variety of Mouse, Rat, and Hamster tumors. Cancer Res. 1959, 19, 438.

33 - SUZUKI M. - Cinétique de mitomycine C in vivo. Symposium mitomycine C, Paris, Avril 1970.

34 - TAGUCHI T. - Situation actuelle de la chimiothérapie avec la mitomycine C au Japon. Symposium mitomycine C, Paris, Avril 1970.

35 - WAKAKI S. - Isolation of new fractions of antitumor mitomycins. Antibiot Chemother (Basel) 1958, 8, 228-244

36 - WAKAKI S. - Histoire de la mitomycine C et activité biologique de ses dérivés. Symposium mitomycine C, Paris, Avril 1970.

37 - WAKAKI S. - Recent advances in research on antitumor mitomycins. Cancer Chemother Rep. 1961, 13, 79-86.

38 - WHITTINGTON R.M et CLOSE H.P. - Clinical Experience with mitomycin C (NSC 26980) Cancer Chemother Rep. 1970, 54, 195- 198.

TABLE DES MATIERES

Page

INTRODUCTION..... 1

CHAPITRE I

LA MITOMYCINE C :

Propriétés, Mode d'action,..... 3
Expérimentation animale..... 6
Métabolisme..... 9

CHAPITRE II

TRAITEMENT DE DIVERS CANCERS
PAR LA MITOMYCINE C : 11

Expérience personnelle
A - Résultats 15
B - Toxicité 18

Tableaux 28

CHAPITRE III

QUELQUES OBSERVATIONS..... 41

CHAPITRE IV

DISCUSSION 54

CONCLUSION..... 64

ANNEXE

BIBLIOGRAPHIE

Vu, le Président de Thèse

L. VILDE

Vu et permis d'imprimer

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Reims,

H. EZES

IMPRESSION RAMBAULT & GUIOT